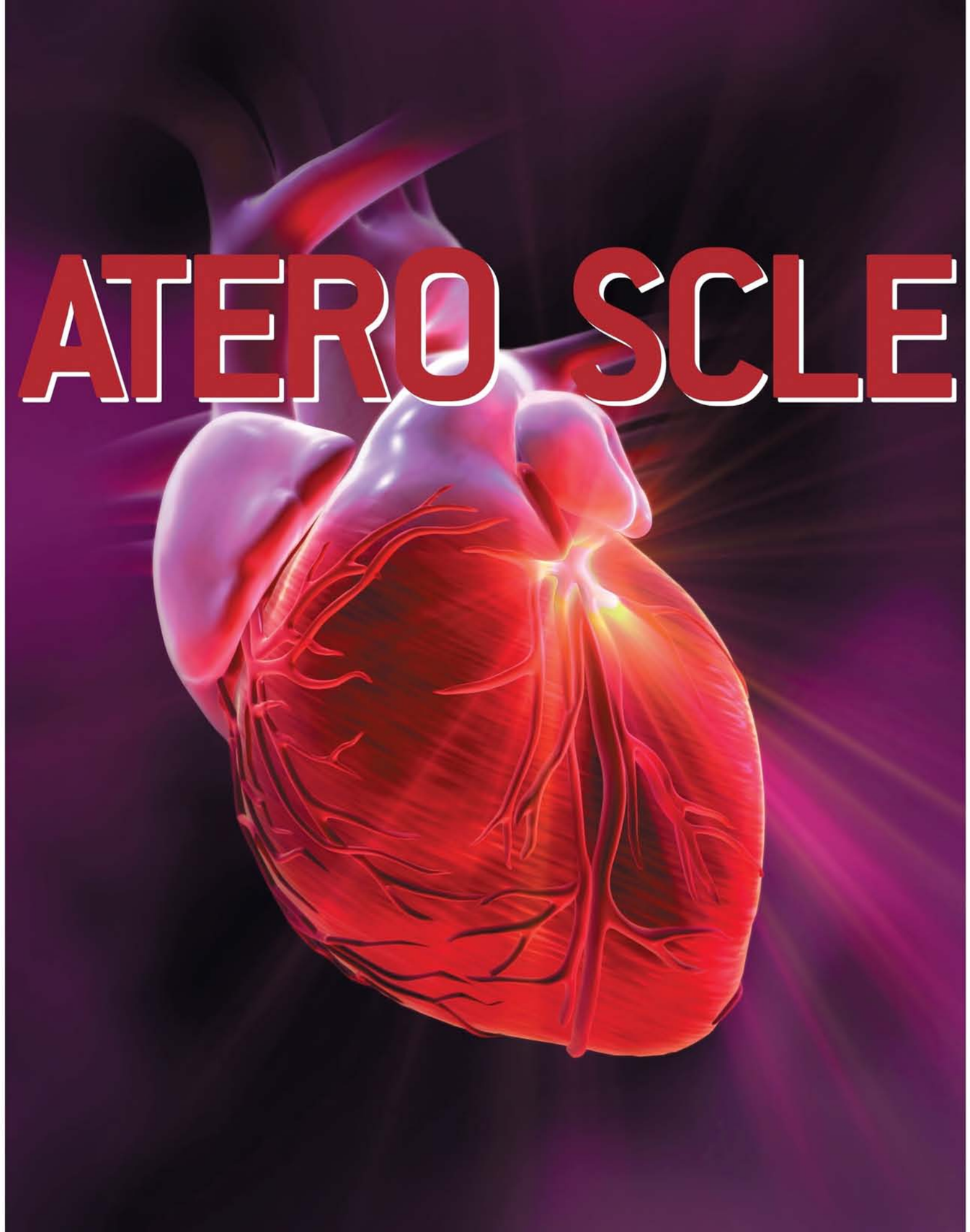
Nuove ipotesi sull' ATERO SCLEROSI

di Peter Libby

Provoca dolore toracico, infarto e ictus, causando ogni anno più decessi del cancro; ma l'ipotesi che per molto tempo è stata generalmente accettata sull'eziologia di questa malattia oggi si rivela errata



UN PROCESSO ATEROSCLEROTICO in un'arteria che irrora il cuore può spianare la strada all'infarto del miocardio.

Jeff Johnson Hybrid Medical Animation

Solo cinque anni fa la maggior parte dei medici avrebbe descritto l'aterosclerosi come un tipico problema da idraulico: un viscido strato di grasso che si deposita a poco a poco sulla superficie di pareti arteriose inerti. Se un deposito (una placca) diventa abbastanza grande, finisce per ostruire la «tubatura» colpita, impedendo al sangue di raggiungere il tessuto da irrorare. Dopo un certo tempo, il tessuto deprivato di sangue muore. Quando a soccombere è una parte del muscolo cardiaco o del cervello, si verificano rispettivamente un infarto del miocardio o un ictus. Oggi sono ben pochi coloro che accettano ancora questa spiegazione semplicistica. Ricerche iniziate più di 20 anni fa hanno dimostrato che le arterie non sono affatto tubi inanimati: contengono cellule vive, che comunicano in continuazione fra loro e con l'ambiente circostante. Queste cellule partecipano allo sviluppo e alla crescita delle placche aterosclerotiche, che si accrescono all'interno della parete dei vasi e non sulla loro superficie. Inoltre solo un numero relativamente esiguo di questi depositi si espande al punto da ridurre sostanzialmente il flusso sanguigno. La maggior parte degli infarti, e anche molti episodi di ictus, si originano invece da placche meno invadenti che si rompono improvvisamente, provocando la formazione di un coagulo di sangue, o trombo, che ostruisce il flusso ematico. Per di più, le ricerche hanno confermato che l'infiammazione ha un ruolo chiave nell'aterosclerosi. Questo processo - lo stesso che provoca arrossamento, rigonfiamento, sensazione di calore e di dolore a livello delle ferite infette - è alla base di tutte le varie fasi di questa patologia, dalla formazione delle placche alla loro crescita e rottura. Quando microrganismi invasori minacciano di colpirci, l'infiammazione

aiuta a respingere l'infezione. Nel caso dell'aterosclerosi, tuttavia, l'infiammazione si rivela nociva: sono le nostre stesse difese a danneggiarci, proprio come accade in patologie di tipo infiammatorio meglio conosciute, come l'artrite reumatoide.

Questa concezione riveduta e corretta suggerisce nuove idee per l'individuazione e il trattamento dell'aterosclerosi. Ma fornisce anche una risposta ad alcune domande assillanti: per esempio, perché molti infarti del miocardio colpiscono senza preavviso, e perché alcune terapie per prevenire l'infarto così spesso falliscono? Sono assolutamente necessari ulteriori progressi nel campo della prevenzione, dell'individuazione e delle terapie per l'aterosclerosi. Contrariamente a ciò che si pensa di solito, nelle nazioni industrializzate gli infarti e gli ictus legati all'aterosclerosi superano il cancro come causa di morte, e stanno diventando più frequenti anche nei paesi in via di sviluppo.

Fuoco alle polveri

Non disponendo di strumenti che permettessero di descrivere le interazioni fra cellule e molecole, gli scienziati antichi che per primi descrissero l'infiammazione furono costretti a concentrarsi su ciò che potevano vedere e percepire. Oggi sappiamo che i sintomi visibili esteriormente sono il riflesso di una lotta all'ultimo sangue su un campo di battaglia microscopico. Dopo aver individuato un attacco microbico in corso, alcuni leucociti - i combattenti di prima linea del sistema immunitario - si concentrano nel tessuto minacciato e secernono una serie di sostanze chimiche. Fra di esse vi sono ossidanti (capaci di danneggiare gli invasori) e molecole segnale, fra le quali piccole proteine (citochine) che organizzano le attività delle cellule difensive. Per questo motivo, si può dimostrare che è in atto una risposta di tipo infiammatorio identificando le cellule infiammatorie o i mediatori della loro attività all'interno dei tessuti.

Il quadro più chiaro del ruolo che l'infiammazione svolge nell'esordio dell'aterosclerosi proviene dagli studi sulle lipoproteine a bassa densità (LDL), note anche come «colesterolo cattivo». Le particelle di LDL, costituite da molecole lipidiche e proteiche, trasportano il colesterolo (anch'esso un lipide) dal loro punto di origine nel fegato e nell'intestino ad altri organi. Da molto tempo si sa che, per quanto l'organismo abbia bisogno di LDL e di colesterolo, quantità eccessive di queste due sostanze favoriscono l'aterosclerosi; tuttavia, ancora recentemente, non ci si spiegava come mai un loro eccesso conducesse alla formazione di placche.

Esperimenti effettuati su cellule in coltura e su modelli animali indicano ora che i problemi incominciano quando le LDL circolanti nel sangue si concentrano nell'intima, lo strato di parete arteriosa più vicino al torrente sanguigno. Finché sono presenti nel sangue in concentrazione ragionevole, le LDL possono attraversare nei due sensi l'intima, che è composta principalmente dalle cellule endoteliali che rivestono le pareti vasali, dalla matrice extracellulare sottostante (tessuto connettivo) e da uno straterello di cellule muscolari lisce (che producono la matrice). Ma quando sono eccessivamente concentrate, le LDL tendono a depositarsi nella matrice.

Via via che esse si accumulano, i lipidi di cui sono composte vanno incontro a ossidazione, mentre le loro proteine subiscono sia ossidazione sia glicosilazione (cioè si legano a molecole di zuccheri). Sembra che le cellule nelle pareti dei vasi interpretino questi cambiamenti come un segnale di pericolo e siano indotte a chiamare in rinforzo i componenti del sistema immunitario.

In particolare, sulla superficie a contatto col sangue, le cellule endoteliali espongono molecole di adesione, le quali si fissano come il Velcro a cellule infiammatorie quiescenti, i monociti, normalmente circolanti. Questa interazione fa sì che i monociti escano dal flusso ematico e si fissino alle pareti arteriose. Oltre a ciò, le LDL modificate inducono le cellule endoteliali e le muscolari lisce a secernere chemochine, che attraggono i monociti. Come cani da caccia che annusano l'odore della preda, i monociti si insinuano fra le cellule endoteliali e seguono la pista chimica fino all'intima.

A questo punto, le chemochine e altre sostanze elaborate dalle cellule endoteliali e muscolari lisce inducono i monociti a moltiplicarsi e a maturare, diventando macrofagi attivati. Questi cominciano a spazzar via gli invasori (o presunti tali) dalle pareti dei vasi. In risposta alle proteine emesse dalle cellule endoteliali e muscolari lisce dell'intima che sono state stimolate, i macrofagi espongono sulla superficie cellulare molecole chiamate recettori «spazzini», che catturano le LDL modificate e aiutano i macrofagi a fagocitarle. Alla fine i macrofagi accumulano tante goccioline lipidiche che al microscopio assumono un aspetto schiumoso. In effetti, quando si riferiscono ai macrofagi in questo stato, i patologi parlano di cellule schiumose.

Analogamente ai monociti, che seguono le molecole di adesione e le chemochine fino all'intima, anche i linfociti T - leucociti del sangue che rappresentano una differente branca del sistema immunitario - si comportano allo stesso modo. Queste cellule liberano a loro volta citochine, che amplificano le attività infiammatorie nelle pareti arteriose. Assieme, i macrofagi schiumosi e, in misura minore, i linfociti T, costituiscono la cosiddetta «stria lipidica», un precursore delle placche complesse che, in un secondo tempo, deformeranno le arterie.

La crescita delle placche

Quando una risposta infiammatoria che si verifichi - poniamo - a livello di un ginocchio sbucciato, riesce a bloccare un'infezione, i macrofagi rilasciano molecole che facilitano la guarigione del tessuto. Un processo di «guarigione» analogo accompagna anche il fenomeno infiammatorio più cronico e meno intenso che si verifica nell'aterosclerosi.

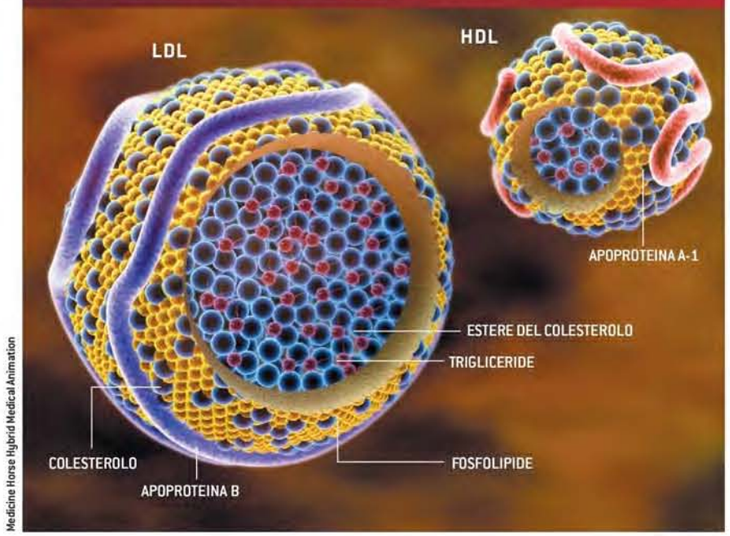
IN SINTESI

- Oggi gli scienziati concordano sul fatto che l'infiammazione alimenti lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi, ossia il pericoloso accumulo nelle arterie di depositi lipidici, chiamati placche. La vecchia teoria, secondo la quale il grasso si accumula su pareti arteriose inerti, non è più sostenibile.
- L'infiammazione può anche causare la rottura di alcune placche. Sulle placche frammentate tendono a formarsi coaguli di sangue, i quali possono poi occludere le arterie portando alle complicazioni tipiche dell'aterosclerosi, quali l'infarto del miocardio e l'ictus.
- Un eccesso di lipoproteine a bassa densità (LDL), o «colesterolo cattivo», nel sangue può provocare un'infiammazione delle arterie, mentre terapie mirate alla riduzione dei lipidi - che rappresentano già pietre miliari nel trattamento dell'aterosclerosi - possono ridurla. Sono anche allo studio strategie capaci di interferire in modi diversi con il processo infiammatorio.
- Un test ematico in grado di individuare un'infiammazione in corso può rivelarsi un utile complemento alle analisi volte a misurare il colesterolo, oggi comunemente utilizzate per verificare il rischio di infarto del miocardio e di ictus.

NUOVI RUOLI PER ATTORI NOTI

Le descrizioni divulgative dell'aterosclerosi definiscono, a ragione, le lipoproteine a bassa densità (LDL) come «cattive» e le lipoproteine ad alta densità (HDL) come «buone». Eppure, queste particelle (*qui illustrate in sezione*) svolgono funzioni più diversificate di quanto si pensasse un tempo. Le lipoproteine trasportano il colesterolo nel flusso ematico. Le LDL lo veicolano dal fegato ai diversi tessuti, che lo utilizzano per riparare le membrane cellulari o per produrre steroidi. Le HDL trasportano il colesterolo verso il fegato, per l'eliminazione o il riciclo. L'ipotesi classica sull'eziologia dell'aterosclerosi sosteneva che l'eccesso di LDL, che si accumulano sulle pareti dei vasi, promuovesse lo sviluppo di questa patologia. Lavori più recenti dimostrano invece che queste particelle si accumulano *all'interno* della parete dei vasi, dove le loro componenti vengono ossidate e modificate in diversi modi; le componenti alterate, a loro volta, stimolano una risposta infiammatoria che, progressivamente e pericolosamente, modifica le arterie.

I medici, inoltre, attribuiscono generalmente gli effetti protettivi delle HDL alla loro azione di rimozione del colesterolo dal flusso sanguigno. È certo che le HDL svolgono questa funzione, ma nuove scoperte indicano che possono anche combattere l'aterosclerosi interferendo con il meccanismo di ossidazione delle LDL.



Medicine Horse Hybrid Medical Animation

Tuttavia, invece di ripristinare la struttura originaria delle pareti arteriose, questo processo le rimodella in modo bizzarro, producendo alla fine una placca più grande e più complessa.

Negli ultimi anni, si è scoperto che i macrofagi, le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce dell'intima infiammata secernono fattori che inducono le cellule muscolari lisce della media (il tessuto sottostante l'intima) a migrare fino alla superficie dell'intima, a replicarsi e a sintetizzare componenti della matrice extracellulare. Le cellule e le molecole della matrice si aggregano in uno strato fibroso, che ricopre la regione aterosclerotica originaria. Via via che questo «cappuccio» matura, la regione sottostante subisce alcune modificazioni, la più evidente delle quali è che una parte delle cellule schiumose muore, liberando lipidi. Per questo motivo, i patologi chiamano la zona sottostante il cappuccio nucleolipidico o necrotico. Per gran parte della loro esistenza le placche aterosclerotiche si espandono all'esterno, anziché infiltrarsi nel lume dell'arteria. Questo meccanismo mantiene inalterato il flusso ematico per parecchio tempo, addirittura decenni. Quando le placche arrivano a protrudere verso l'interno, restringono il lume del vaso causando la cosiddetta stenosi, che può ostacolare il trasporto del sangue ai tessuti soprattutto nei momenti di grande fabbisogno.

Quando una persona svolge esercizio fisico o è in situazione di stress, per esempio, il flusso di sangue attraverso un'arteria cardiaca compromessa può essere insufficiente, causando una sensazione di tensione, di schiacciamento o di pressione in sede retrosternale: l'angina pectoris. Il restringimento di altre arterie può causare crampi ai polpacci o alle natiche durante uno sforzo, sintomi che vengono chiamati claudicazione intermittente.

Che cosa provoca le crisi

Talvolta le dimensioni di una placca aumentano tanto da bloccare o quasi il flusso sanguigno in un'arteria, causando un infarto o un ictus. E tuttavia, solamente il 15 per cento degli infarti del miocardio è indotto da questo tipo di dinamica. Esaminando le pareti dei vasi sanguigni di individui deceduti per infarto, i patologi hanno dimostrato che la maggior parte di questi eventi si verifica dopo che il cappuccio fibroso di una placca si rompe, aprendosi e favorendo la formazione di un coagulo sopra il punto di rottura. Le placche più a rischio di rottura possiedono un cappuccio assottigliato, una notevole riserva lipidica e molti macrofagi, e la loro fragilità deriva, proprio come accade nelle fasi più precoci dell'aterosclerosi, dal processo infiammatorio.

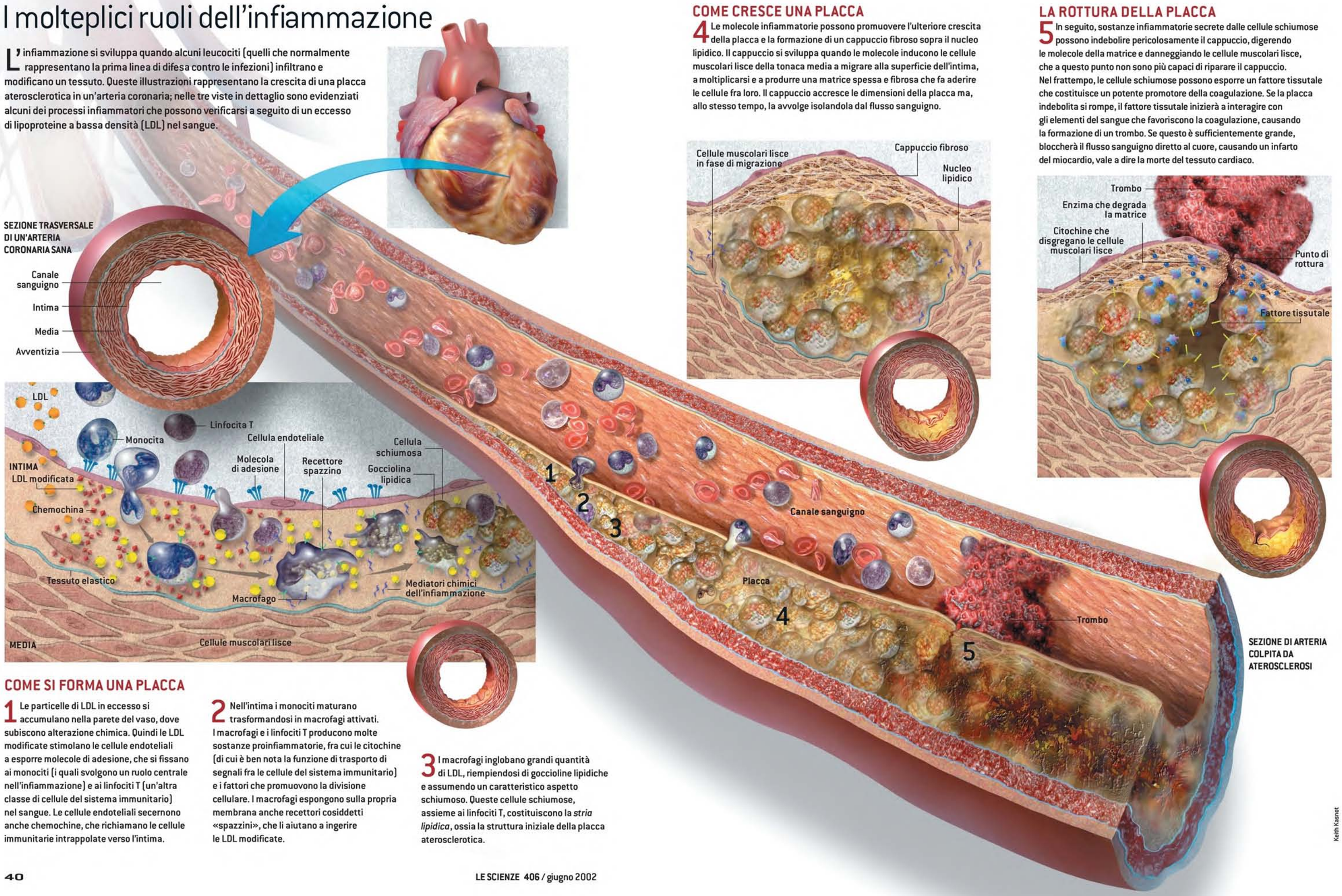
L'integrità del rivestimento fibroso dipende in gran parte da resistenti fibre di collagene, che vengono sintetizzate dalle cellule muscolari lisce. Quando un evento scatena un'infiammazione all'interno di una placca relativamente tranquilla, i mediatori di tale processo possono compromettere l'integrità del cappuccio almeno in due modi. Il mio gruppo di ricerca ha dimostrato che questi mediatori dell'infiammazione possono stimolare i macrofagi a secernere enzimi che degradano il collagene, inibendo anche la secrezione, da parte delle cellule muscolari lisce, del nuovo collagene necessario per riparare e mantenere integro il cappuccio.

I coaguli si formano quando il sangue filtra attraverso una fessura nel cappuccio, e incontra un nucleo lipidico pullulante di proteine capaci di facilitarne la coagulazione. Per esempio, le molecole presenti sui linfociti T nelle placche stimolano le cellule schiumose a produrre elevate quantità di fattore tissutale, un potente procoagulante. Ma anche lo stesso sangue circolante contiene precursori delle proteine coinvolte nella cascata di reazioni responsabile della formazione del coagulo. Quando il sangue entra in contatto con il fattore tissutale e con altre sostanze procoagulanti nel nucleo di una placca, i precursori della coagulazione si mettono all'opera. Il nostro organismo sintetizza sostanze che possono prevenire la formazione di un coagulo, o lo possono degradare; tuttavia le placche infiammate liberano composti che impediscono il funzionamento dei meccanismi naturali di degradazione dei coaguli.

Se un coagulo è dissolto naturalmente

I molteplici ruoli dell'infiammazione

L'infiammazione si sviluppa quando alcuni leucociti (quelli che normalmente rappresentano la prima linea di difesa contro le infezioni) infiltrano e modificano un tessuto. Queste illustrazioni rappresentano la crescita di una placca aterosclerotica in un'arteria coronaria; nelle tre viste in dettaglio sono evidenziati alcuni dei processi infiammatori che possono verificarsi a seguito di un eccesso di lipoproteine a bassa densità (LDL) nel sangue.



COME SI FORMA UNA PLACCA

1 Le particelle di LDL in eccesso si accumulano nella parete del vaso, dove subiscono alterazione chimica. Quindi le LDL modificate stimolano le cellule endoteliali a esporre molecole di adesione, che si fissano ai monociti (i quali svolgono un ruolo centrale nell'infiammazione) e ai linfociti T (un'altra classe di cellule del sistema immunitario) nel sangue. Le cellule endoteliali secernono anche chemochine, che richiamano le cellule immunitarie intrappolate verso l'intima.

2 Nell'intima i monociti maturano trasformandosi in macrofagi attivati. I macrofagi e i linfociti T producono molte sostanze proinfiammatorie, fra cui le citochine (di cui è ben nota la funzione di trasporto di segnali fra le cellule del sistema immunitario) e i fattori che promuovono la divisione cellulare. I macrofagi espongono sulla propria membrana anche recettori cosiddetti «spazzini», che li aiutano a ingerire le LDL modificate.

3 I macrofagi inglobano grandi quantità di LDL, riempiendosi di goccioline lipidiche e assumendo un caratteristico aspetto schiumoso. Queste cellule schiumose, assieme ai linfociti T, costituiscono la *stria lipidica*, ossia la struttura iniziale della placca aterosclerotica.

COME CRESCE UNA PLACCA

4 Le molecole infiammatorie possono promuovere l'ulteriore crescita della placca e la formazione di un cappuccio fibroso sopra il nucleo lipidico. Il cappuccio si sviluppa quando le molecole inducono le cellule muscolari lisce della tonaca media a migrare alla superficie dell'intima, a moltiplicarsi e a produrre una matrice spessa e fibrosa che fa aderire le cellule fra loro. Il cappuccio accresce le dimensioni della placca ma, allo stesso tempo, la avvolge isolandola dal flusso sanguigno.

LA ROTTURA DELLA PLACCA

5 In seguito, sostanze infiammatorie secrete dalle cellule schiumose possono indebolire pericolosamente il cappuccio, digerendo le molecole della matrice e danneggiando le cellule muscolari lisce, che a questo punto non sono più capaci di riparare il cappuccio. Nel frattempo, le cellule schiumose possono esporre un fattore tissutale che costituisce un potente promotore della coagulazione. Se la placca indebolita si rompe, il fattore tissutale inizierà a interagire con gli elementi del sangue che favoriscono la coagulazione, causando la formazione di un trombo. Se questo è sufficientemente grande, bloccherà il flusso sanguigno diretto al cuore, causando un infarto del miocardio, vale a dire la morte del tessuto cardiaco.

Keith Kasnot

L'AUTORE

PETER LIBBY, laureatosi all'Università della California a San Diego, dirige il Reparto di medicina cardiovascolare al Brigham and Women's Hospital, insegna alla Harvard Medical School ed è curatore della VI edizione di *Heart Disease*, un classico della cardiologia.

o con l'aiuto di farmaci, il processo di riparazione può riattivarsi, ricostituendo il cappuccio, ma anche allargando ulteriormente la placca con formazione di tessuto cicatriziale.

Il quadro dell'aterosclerosi di recente emerso spiega perché molti episodi di infarto sembrino avere origine dal nulla: le placche che si frammentano non sempre sporgono nel lume dell'arteria, e quindi possono anche non causare angina o mostrarsi chiaramente nelle immagini del vaso. Questa nuova ipotesi chiarisce anche perché le terapie che hanno come obiettivo l'allargamento del lume nelle arterie semioccluse (angioplastica con catetere a palloncino o inserimento di *stent* a gabbia metallica) o che, mediante intervento chirurgico, creano un bypass possono alleviare l'angina, e tuttavia spesso non impediscono un futuro infarto del miocardio. In questi casi, il pericolo può nascondersi altrove, in una placca che restringe il vaso in misura minore, ma è più incline a rompersi. Purtroppo, anche quando il problema è realmente rappresentato dalla stenosi, le arterie spesso si rioccludono abbastanza rapidamente, in parte perché le terapie stesse possono suscitare un'intensa risposta infiammatoria.

Oltre il colesterolo cattivo

Nonostante le LDL spesso stimolino la sequenza di eventi che ho descritto, sono stati identificati altri fattori che certamente aumentano il rischio individuale di aterosclerosi o delle complicanze a essa collegate. Molti di questi fattori di rischio sicuri, nonché alcuni ancora in fase di studio, manifestano proprietà infiammatorie interessanti. Prima di descriverne alcuni, devo premettere che, probabilmente, le LDL hanno un ruolo addirittura maggiore di quanto finora si ipotizzasse nell'avviare e nel mantenere l'aterosclerosi.

Secondo una statistica spesso citata, il 50 per cento di tutti i pazienti che soffrono di angina o che hanno subito un infarto non possiede livelli di LDL sopra la media, un dato che è stato spesso interpretato affermando che, in queste persone, le LDL non hanno influenza sull'aterosclerosi che è alla base di queste patologie. Tuttavia, i livelli tipici di LDL nella società occidentale sono di gran lunga superiori alle reali necessità dell'organismo e, di fatto, possono promuovere le malattie cardiocircolatorie.

In effetti, in risposta a dati recenti che correlano la salute del cuore con i livelli di lipoproteine, le autorità sanitarie hanno progressivamente ridefinito il concetto di livello «normale» di LDL. Le linee guida pubblicate lo scorso anno negli Stati Uniti da una commissione di esperti in collaborazione con i National Institutes of Health definiscono chiaramente come ottimali livelli di colesterolo LDL inferiori a 100 milligrammi per decilitro di sangue (mg/dL). E, per certi individui che presentino fattori di rischio multipli, suggeriscono anche di prendere in considerazione il trattamento farmacologico più precocemente che in passato, già quando i livelli di LDL tocchino i 130 mg/dL, anziché 160. Nel caso di individui adulti che presentino un rischio relativamente basso di malattia cardiaca, le linee guida raccomandano (come prima) di iniziare «cambiamenti nello stile di vita», cioè dieta ed esercizio fisico, già a 160 mg/dL e di prendere in considerazione il trattamento farmacologico a 190 mg/dL.

Anche se i ricercatori devono ancora analizzare i rapporti tra altri fattori di rischio e infiammazione con lo stesso livello di dettaglio con cui sono state studiate le LDL, tuttavia hanno scoperto legami indicativi. Il diabete, per esempio, innalza i livelli di glucosio nel sangue; questo zucchero può aumentare la glicosilazione, e quindi le proprietà infiammatorie, delle LDL. Il fumo provoca la formazione di sostanze ossidanti e potrebbe accelerare l'ossidazione dei componenti delle LDL, promuovendo perciò l'infiammazione arteriosa anche in individui con livelli di LDL nella media. L'obesità contribuisce a determinare il diabete e l'infiammazione vascolare. L'elevata pressione sanguigna può non esercitare effetti infiammatori diretti, ma un ormone parzialmente responsabile dell'ipertensione nell'uomo, l'angiotensina II, sembra in grado di stimolare l'infiammazione. Elevati livelli di questo ormone, quindi, potrebbero provocare simultaneamente ipertensione e aterosclerosi.

Al contrario, le lipoproteine ad alta densità (HDL) sembrano avere effetti benefici. Via via che i livelli di questo colesterolo «buono» scendono, la probabilità di subire un attacco cardiaco aumenta. Di conseguenza, per ottenere stime più precise del rischio cardiovascolare effettivo, oggi molti medici misurano non solo i livelli ematici di LDL, ma anche quelli di HDL e il rapporto fra LDL (comprese le diverse molecole affini) e HDL. Le HDL potrebbero conseguire i loro effetti benefici in parte riducendo l'infiammazione: assieme al colesterolo, possono trasportare enzimi con funzione antiossidante in grado di degradare i lipidi ossidati.

Considerando i compiti che l'infiammazione solitamente svolge nell'organismo, i biologi hanno verificato se le infezioni arteriose possano contribuire all'infiammazione. Recenti lavori indicano che l'aterosclerosi può svilupparsi in assenza di infezione. Nonostante ciò, alcuni dati fanno pensare che certi microrganismi, come gli herpesvirus o il batterio *Chlamydia pneumonia* (causa frequente di infezioni respiratorie), possano talvolta indurre o aggravare l'aterosclerosi. *C. pneumonia*, per esempio, è presente in molte placche aterosclerotiche e i suoi componenti cellulari possono indurre risposte infiammatorie da parte dei macrofagi, dell'endotelio vascolare e delle cellule muscolari lisce.

Le infezioni potrebbero anche agire a distanza, con quello che io chiamo «effetto eco». Quando l'organismo combatte le infezioni, i mediatori dell'infiammazione possono finire nel sangue ed essere trasportati altrove. In teoria, queste sostanze possono stimolare i leucociti che si trovano nelle placche aterosclerotiche, favorendo la crescita o la rottura della placca.

Ridurre il pericolo

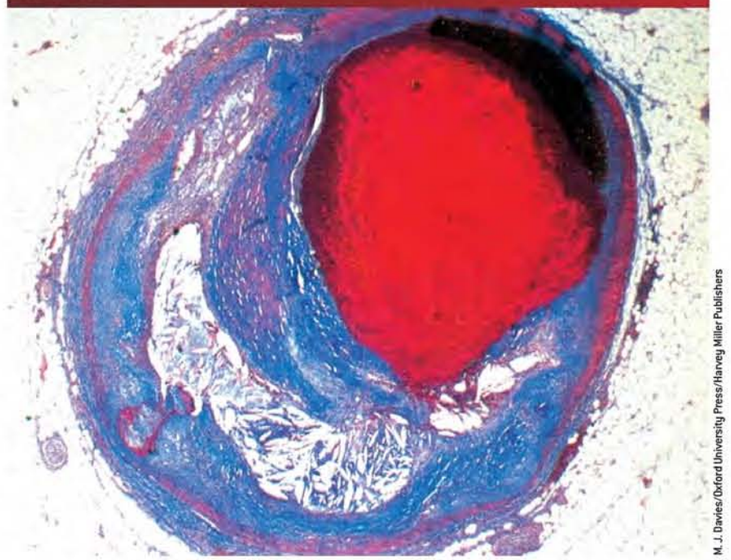
Considerato il ruolo fondamentale dell'infiammazione nell'aterosclerosi, se ne deduce che farmaci ad attività anti-infiammatoria potrebbero rallentare la progressione della malattia, e alcuni di essi (fra cui l'aspirina) sono già in uso o in fase di studio. Ma la logica e le ricerche svolte finora fanno pensare che sia necessario cercare anche altrove.

L'aspirina appartiene alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), che comprende comuni analgesici come l'ibuprofen e il naprossene. Analogamente ad altri FANS, l'aspirina può bloccare la formazione di certi mediatori lipidici dell'infiammazione, fra cui le prostaglandine, che producono dolore e febbre. Le sperimentazioni cliniche indicano che l'aspirina protegge dall'infarto e, in alcuni pazienti, anche dai mini-ictus (attacchi ischemici transitori, o TIA). Tuttavia, le basse dosi che consentono questa protezione, anziché placare l'infiammazione, riducono probabilmente la coagulabilità del sangue.

Vi sono pochi dati clinici relativi agli effetti di altri FANS sull'aterosclerosi, e alcuni dati sembrano indicare che gli inibi-

VISTA DALL'INTERNO

Nel punto in cui è presente una placca aterosclerotica all'interno di un'arteria coronaria, si è formato un coagulo sanguigno, o trombo (*in rosso*) - visibile in questa fotografia al microscopio elettronico - il quale ha occluso il vaso sanguigno. Alcuni trombi si dissolvono prima di aver provocato un infarto o un ictus, ma possono anche causare problemi in un altro modo, ossia stimolando la crescita della placca.



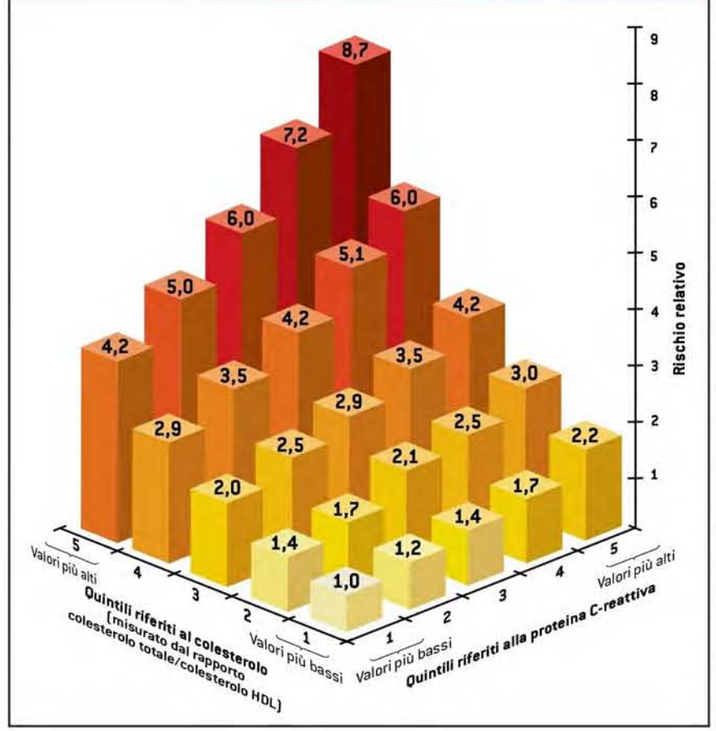
M. J. Davies/Oxford University Press/Harvey Miller Publishers

UN TEST PREDITTIVO

Di solito, quando devono decidere se un paziente necessita di una terapia preventiva contro l'infarto o l'ictus da aterosclerosi, i medici fanno affidamento sull'analisi della concentrazione del colesterolo nel sangue del paziente (o, più precisamente, della concentrazione delle lipoproteine che trasportano il colesterolo). Tuttavia, questo tipo di analisi non riesce a individuare un elevato numero di individui a rischio. Numerosi studi indicano che la misurazione della concentrazione ematica della proteina C-reattiva - un marcatore dell'infiammazione - potrebbe fornire indicazioni utili. In effetti, in un recente lavoro, Paul M. Ridker del Brigham and Women's Hospital ha dimostrato che l'esame congiunto dei livelli di proteina C-reattiva (che non possono essere ricavati dai valori del colesterolo) e dei livelli di colesterolo offre un'indicazione più precisa del rischio di quanto non faccia il colesterolo da solo (*nel grafico*).

Ridker ha raggruppato i livelli di colesterolo della popolazione adulta media in cinque intervalli progressivamente crescenti (quintili) e, separatamente, ha fatto la stessa cosa con i livelli di proteina C-reattiva. In seguito, ha determinato il rischio relativo di persone che mostravano diverse combinazioni dei valori di proteina C-reattiva e di colesterolo. In altre parole, ha assegnato un valore di rischio pari a 1 a coloro i cui livelli di colesterolo e di proteina cadevano entrambi nel quintile inferiore (*nell'angolo del grafico in primo piano*), calcolando poi di quanto aumentava il rischio negli adulti che possedevano diverse combinazioni nei livelli delle due sostanze.

Ha così scoperto che alti livelli di proteina C-reattiva corrispondono a un rischio significativo di infarto o ictus anche in persone con livelli di colesterolo che appaiono rassicuranti. Per fare un esempio, coloro che hanno un livello medio di colesterolo (terzo quintile) e i valori più alti di proteina C-reattiva corrono, all'incirca, lo stesso rischio di chi ha il livello più elevato di colesterolo ma un livello minimo di proteina C-reattiva; mentre i soggetti che possiedono i valori più elevati per entrambe le sostanze risultano anche quelli più a rischio. Incoraggiati da simili risultati, i ricercatori sperano ora di intraprendere un vasto studio per verificare se il fatto di basare la scelta terapeutica su test che prendano in esame sia la proteina C-reattiva sia il colesterolo possa salvare vite umane.



Nina Finkel; fonte: *High-Sensitivity C-Reactive Protein: Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease* di Paul M. Ridker in «Circulation», 103, pp. 1813–1818, 3 aprile 2001

tori selettivi dell'enzima COX-2, che produce le prostaglandine, potrebbero addirittura incrementare lo sviluppo di trombi in alcuni pazienti. Il cortisone e gli steroidi affini potrebbero rivelarsi troppo tossici per un uso prolungato, e non esistono dati che confermino la loro utilità nel ridurre le complicanze dell'aterosclerosi.

Anche se i farmaci antinfiammatori si dimostrassero efficaci, potrebbe essere necessario somministrarli per anni di seguito. Questa prospettiva è preoccupante, perché l'interferenza continua con i processi infiammatori potrebbe comportare un prezzo troppo alto: un più elevato rischio di infezione. Può darsi che un giorno venga messo a punto un sistema per arrestare l'infiammazione cronica e degenerante dell'aterosclerosi senza minare il sistema immunitario nel suo complesso. Tuttavia, ritengo che una strategia più concreta dovrebbe concentrarsi nel neutralizzare i fattori che stanno alla base dell'infiammazione arteriosa.

Per fortuna, disponiamo già di qualche strumento: una dieta salutare per il cuore, esercizio fisico regolare e, per gli individui obesi, la perdita di peso possono ridurre il rischio di un infarto cardiaco e combattere il diabete. Inoltre, dal 1994, alcuni trial clinici hanno stabilito senza ombra di dubbio che i farmaci che riducono i lipidi possono diminuire la probabilità di complicazioni aterosclerotiche e prolungare la vita indipendentemente dai livelli individuali di rischio. Non è stato ancora identificato il meccanismo alla base del successo di questi farmaci, che non sembrano ridurre la stenosi in maniera significativa. Tuttavia, studi su colture cellulari, su modelli animali e su pazienti umani indicano che la riduzione dei lipidi potrebbe aiutare a limitare l'infiammazione, minimizzando la formazione delle placche e rendendo quelle esistenti meno inclini alla rottura.

Studi recenti sulle statine (farmaci in grado di controllare i lipidi) avvalorano questa idea, confermando che questi agenti possono ridurre l'infiammazione nei pazienti. Esperimenti compiuti su cellule isolate e su animali di laboratorio indicano, a loro volta, che gli effetti antinfiammatori di questi farmaci potrebbero non dipendere unicamente dai cambiamenti nella concentrazione dei lipidi nel sangue. Le statine - che riducono i livelli di LDL e di altri lipidi «cattivi» favorendone l'eliminazione dall'organismo - limitano anche la biodisponibilità di composti chimici che permettono alle cellule di rispondere ai mediatori dell'infiammazione.

Farmaci sperimentali diretti contro altri fattori di rischio per l'infarto e l'ictus potrebbero a loro volta svolgere un'utile attività antinfiammatoria: candidati ovvi sono agenti in grado di elevare i livelli di HDL o di limitare l'azione dell'angiotensina II. Il trattamento con vitamine antiossidanti si è però rivelato deludente.

Per quanto un farmaco possa essere efficace, se rimane sugli scaffali delle farmacie si rivelerà comunque inutile. I medici hanno bisogno di strumenti migliori per individuare un'eventuale aterosclerosi in molti individui i cui livelli lipidici risultano troppo buoni per giustificare un trattamento farmacologico. Recenti scoperte suggeriscono che i test ematici che abbinano l'analisi dei lipidi al monitoraggio della proteina C-reattiva potrebbero migliorare la diagnosi.

Le placche che si frammentano **non sempre sporgono nell'arteria** e possono anche non causare angina

Verso un'individuazione precoce

La presenza della proteina C-reattiva nel sangue indica che nell'organismo è in corso un'infiammazione. Un livello molto elevato di questa sostanza, anche in presenza di valori di LDL troppo bassi per indurre a un trattamento sulla base delle attuali linee guida, indica un maggior rischio di infarto o di ictus. Per di più, si è visto che, almeno in uno studio, la somministrazione di statine a persone con una concentrazione di LDL al di sotto della media, ma con alti livelli di proteina C-reattiva, riduceva l'incidenza dell'infarto rispetto al gruppo di controllo.

Metodi non invasivi che identificassero le placche a rischio potrebbero aiutare anche a individuare quelle persone che non mostrano segni premonitori di infarto o di ictus ma che, nondimeno, sono destinate a subirli. Fra le idee in fase di studio ci sono la misurazione del calore dei vasi sanguigni e miglioramenti delle attuali tecnologie di diagnostica per immagini, come la risonanza magnetica per immagini (MRI) o la tomografia computerizzata (TC), per aumentarne la capacità di visualizzare depositi all'interno delle pareti vasali. Nel frattempo, i genetisti sono a caccia delle varianti geniche che rendono alcune persone più vulnerabili all'infiammazione cronica e all'aterosclerosi con le sue complicazioni, sì da permettere agli individui più soggetti a sviluppare questi disturbi di richiedere un monitoraggio assiduo e cure adeguate.

Per la maggior parte della storia umana, gli effetti collaterali dell'infiammazione sono passati in secondo piano rispetto all'importanza che questo meccanismo riveste nel respingere le infezioni. Oggi, poiché viviamo più a lungo, facciamo meno esercizio fisico, mangiamo troppo e fumiamo, molti di noi soffrono del lato oscuro dell'infiammazione, che comprende la sua capacità di contribuire all'aterosclerosi e ad altre patologie croniche. Gli scienziati continuano a cercare di capire quale sia il ruolo dell'infiammazione nell'aterosclerosi e di decifrare le complesse interazioni che scatenano e perpetuano i processi infiammatori nelle arterie. Queste conoscenze dovrebbero permetterci di mettere a punto nuove armi contro una malattia la cui diffusione sta crescendo in tutto il mondo e che causa un numero di morti davvero troppo alto.

BIBLIOGRAFIA

LIBBY P., *The Molecular Bases of Acute Coronary Syndromes*, in «Circulation», 91, n. 11, pp. 2844-2850, 1 giugno 1995. Disponibile in www.circulationaha.org

BERLINER J. e altri, *Oxidized Lipids in Atherogenesis: Formation, Destruction and Action*, in «Thrombosis and Haemostasis», 78, n. 1, pp. 195-199, luglio 1997.

STEINBERG D., *Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance*, in «Journal of Biological Chemistry», 272, n. 34, pp. 20963-20966, 22 agosto 1997. Disponibile in www.jbc.org

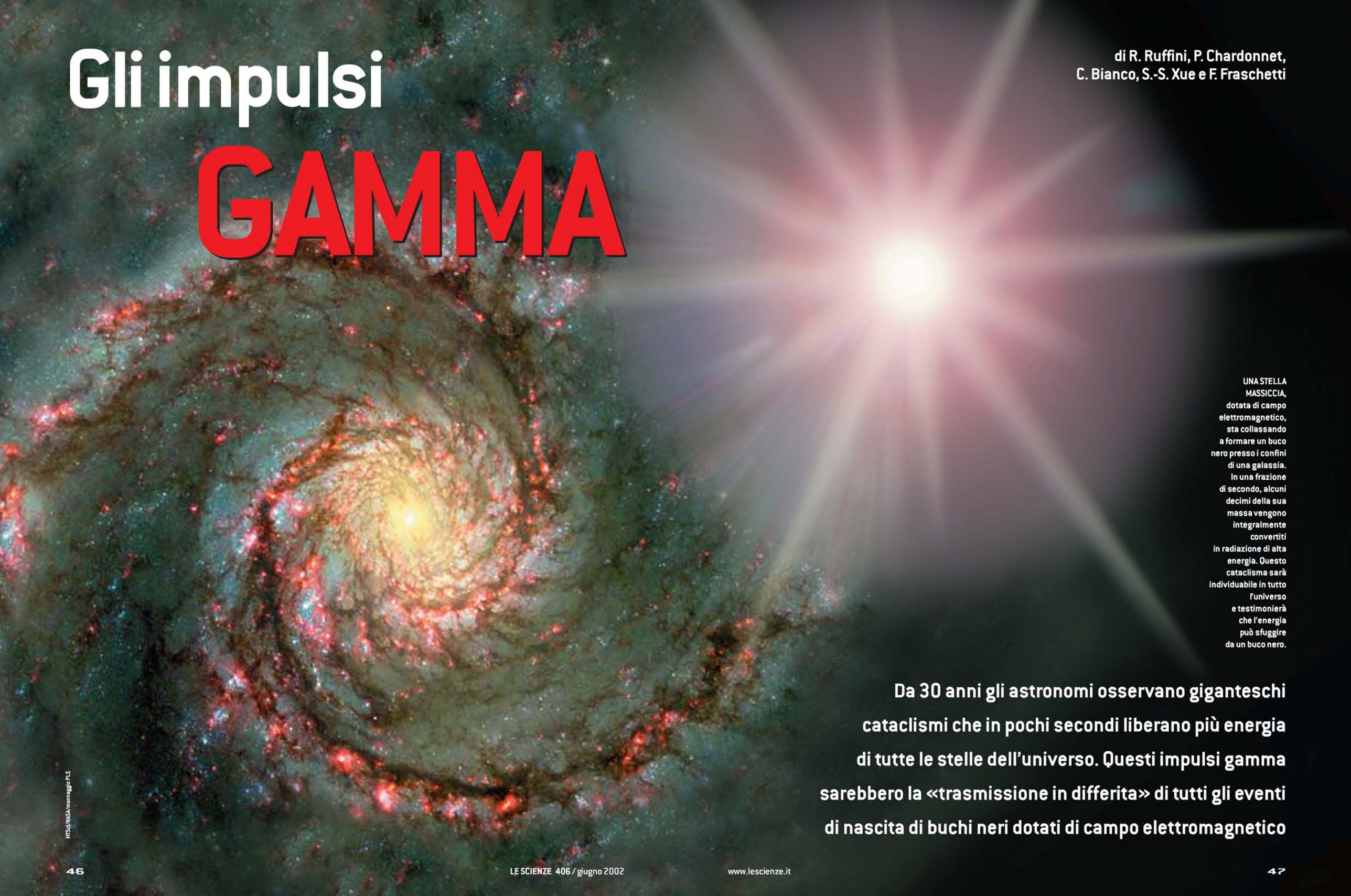
LIBBY P., *Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes*, in «Circulation», 104, n. 3, pp. 365-372, 17 luglio 2001.

LIBBY P., *The Vascular Biology of Atherosclerosis*, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, VI ed., a cura di Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes e Peter Libby. W. B. Saunders, 2001.

LIBBY P., RIDKER P. M. e MASERI A., *Inflammation and Atherosclerosis*, in «Circulation», 105, n. 9, pp. 1135-1143, 5 marzo 2002.

Gli impulsi GAMMA

di R. Ruffini, P. Chardonnet, C. Bianco, S.-S. Xue e F. Fraschetti



UNA STELLA MASSICCIA, dotata di campo elettromagnetico, sta collassando a formare un buco nero presso i confini di una galassia. In una frazione di secondo, alcuni decimi della sua massa vengono integralmente convertiti in radiazione di alta energia. Questo cataclisma sarà individuabile in tutto l'universo e testimonierà che l'energia può sfuggire da un buco nero.

HTSd/NASA/montaggio PLS

Da 30 anni gli astronomi osservano giganteschi cataclismi che in pochi secondi liberano più energia di tutte le stelle dell'universo. Questi impulsi gamma sarebbero la «trasmissione in differita» di tutti gli eventi di nascita di buchi neri dotati di campo elettromagnetico

Sapevate che, ogni volta che accendete un fiammifero, sfruttate la famosa relazione di Einstein $\mathcal{E} = mc^2$? Questa equazione esprime il fatto che la conversione della massa in energia è operante in ogni fonte energetica. Così, nel corso di una semplice combustione, l'emissione di energia dovuta al riarrangiamento delle nubi elettroniche di atomi o molecole che passano da uno stato eccitato a uno stato più stabile si traduce in una perdita di massa: lo stato finale è più leggero di quello iniziale, anche se solo di una parte su 10 miliardi. Per quanto siano vistosi alla nostra scala, i meccanismi chimici riescono a convertire in energia solo una proporzione infima della materia, ed è a causa di questa inefficienza che l'equivalenza fra massa ed energia non è stata riconosciuta che in tempi recenti. Le reazioni nucleari sono fenomeni di una categoria del tutto diversa, in quanto sono capaci di trasformare in energia alcune unità percentuali della massa degli atomi. La loro scoperta ha ribaltato la nostra visione del mondo: si è compreso come funziona il Sole (che trasforma in energia milioni di tonnellate di materia al secondo), ma si è anche costruita la bomba atomica.

Da 30 anni ci troviamo di fronte a una terza classe di fenomeni, gli impulsi gamma, così potenti che stanno al Sole come questo sta a un fiammifero. Si è stimato che gli impulsi gamma producano in pochi secondi fino a 10^{47} joule, vale a dire l'equivalente dell'energia irradiata da tutte le stelle dell'universo, ovvero quella che verrebbe generata dalla conversione completa e istantanea in energia della massa del Sole. Ma come è possibile una trasformazione del genere? Dagli anni settanta si conosce un meccanismo fisico capace di una simile impresa: l'estrazione di energia da un buco nero.

Nel 1971, alla Princeton University, Demetrios Christodoulou e uno di noi (Remo Ruffini) scoprirono che i buchi neri non sono semplicemente grandi «aspiratori» cosmici, ma possono, in linea di principio, costituire le più potenti fonti di energia dell'universo. Essi espressero il concetto di estrazione di energia da un buco nero per mezzo di una formula detta di massa-energia, che forniva il limite superiore della massa teoricamente recuperabile. Nel 1974 Thibault Damour e Ruffini dimostrarono che, quando una stella collassa formando un buco nero dotato di campo elettromagnetico, una frazione enorme della sua massa - che può arrivare al 50 per cento - può essere integralmente trasformata in fotoni di altissima energia. Recentemente abbiamo dimostrato che questo modello spiega con grande precisione le principali caratteristiche degli impulsi gamma.

Cominciamo riassumendo ciò che si sa - da tempi molto recenti - su queste misteriose esplosioni, prima di illustrare i dettagli del nostro modello e le prospettive che esso apre all'astrofisica e alla fisica fondamentale.

Cataclismi misteriosi

Nel 1973 Ray Klebesadel, Ian Strong e Roy Olsen del Los Alamos National Laboratory pubblicarono i dati raccolti dalla costellazione VELA, una classe di satelliti militari americani deputati a controllare l'applicazione del trattato che metteva al bando gli esperimenti nucleari in atmosfera. Lanciati nel 1963, questi satelliti muniti di rivelatori sensibili ai raggi X e ai raggi gamma erano in grado di indicare la provenienza dei fotoni di alta energia individuati. Per di più, dato che i loro ideatori temevano che i Sovietici sperimentassero bombe atomiche sulla Luna, i satelliti VELA non si limitavano a sorvegliare la Terra, ma osservavano anche il cielo. Questa combinazione di circostanze fu una fortuna per gli astrofisici i quali scoprirono, sia pure 10 anni dopo i militari, che lampi di raggi gamma apparivano sporadicamente sulla volta celeste, al ritmo di uno al giorno circa.

Nel corso degli ultimi 10 anni lo studio degli impulsi gamma ha tratto vantaggio da un'impressionante dispiegamento di osservatori sulla Terra e nello spazio. Sono stati lanciati sei telescopi spaziali sensibili ai raggi X e gamma (Compton-GRO, Chandra, XMM-Newton, Beppo-SAX, Rossi-XTE e HETE 2) e la regione ottica dello spettro è stata coperta dal telescopio spaziale Hubble in collegamento con i due telescopi giganti Keck, alle Hawaii, e con il VLT europeo, in Cile. Lo spettro radio è stato esaminato dalla schiera di antenne del VLA, nel New Mexico. Dunque, la caccia mondiale agli impulsi gamma costituisce un impegno sperimentale senza precedenti nella storia della scienza.

Durante gli anni novanta, grazie a Compton-GRO e al suo rivelatore di raggi gamma BATSE, si è scoperto che gli impulsi gamma sono distribuiti in maniera uniforme sulla volta celeste. Si è concluso quindi che gli oggetti che li hanno prodotti non hanno la stessa distribuzione delle stelle della Via Lattea, e che devono essere o molto vicini alla Terra, o molto lontani, esterni alla nostra galassia. In quest'ultimo caso, la maggior parte degli impulsi che osserviamo dovrebbe trovarsi a distanze dell'ordine del miliardo o della decina di miliardi di anni luce. Questi risultati hanno condotto gli astronomi a considerare gli impulsi gamma come i cataclismi più violenti che avvengano nell'universo. Più recentemente, importanti passi avanti sono stati compiuti grazie alle osservazioni del satellite italo-olandese Beppo-SAX.

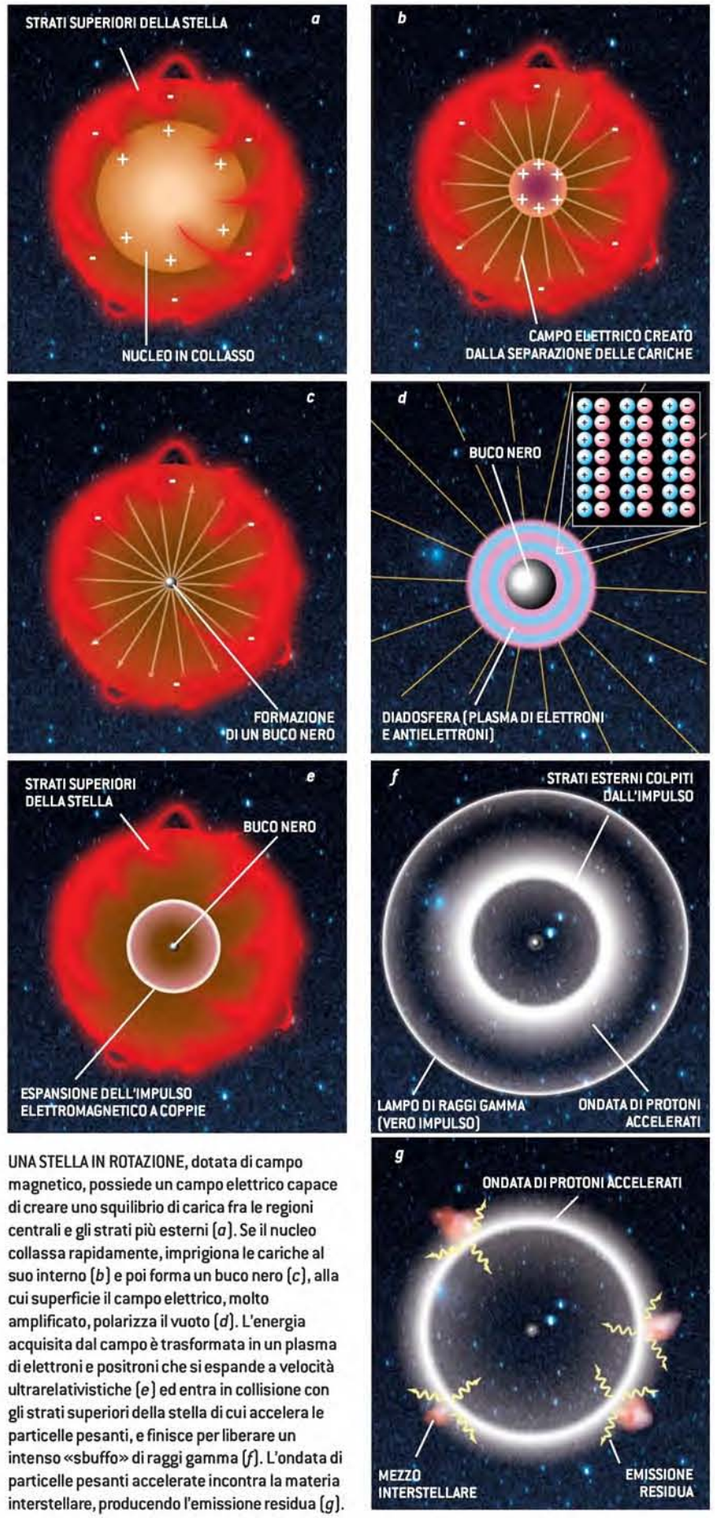
Questo osservatorio spaziale sensibile ai raggi X e gamma fu lanciato nel 1996, con 10 anni di ritardo rispetto al programma e costi enormemente superiori al previsto. Per di più, quando arrivò nella sua orbita finale, gli astronomi si accorsero che i giroscopi funzionavano male, il che comportava ritardi di parecchie ore quando si modificava l'orientazione del satellite. Tuttavia, queste stesse caratteristiche che lo rendevano così disastroso dal punto di vista «contabile» gli permisero di rendere servizi importanti alla comunità scientifica. In effetti, quando il satellite Compton rivelò, nel 1997, un nuovo impulso gamma, si tentò di localizzarlo esattamente sulla volta celeste per mezzo degli strumenti ad alta risoluzione di Beppo-SAX. Ci vollero otto ore per far ruotare il satellite ma, dopo aver quasi perduto la speranza di vedere qualcosa, gli astronomi ebbero la sorpresa di constatare che non era troppo tardi: l'impulso gamma continuava a essere ben osservabile nei raggi X.

La comunità astronomica internazionale aveva ormai a disposizione grandi osservatori ottici (in particolare i due telescopi giganti delle Hawaii e il telescopio spaziale Hubble), che non esistevano 10 anni prima e che riuscirono, una volta che Beppo-SAX ebbe localizzato l'impulso, a identificarne l'immagine ottica. In questo modo si mise in evidenza il fatto che gli impulsi gamma sono sovente seguiti da un'emissione residua (nelle regioni spettrali dei raggi X e del visibile) che dura da 24 ore a parecchi mesi. Si poté anche misurare per la prima volta lo spostamento verso il rosso (dovuto all'espansione dell'universo) dell'immagine visibile associata ad alcuni impulsi e ricavarne esattamente la distanza. Quella che fino ad allora era solo un'ipotesi fu così confermata: gli impulsi gamma erano avvenuti a parecchi miliardi di anni luce di distanza. Se si suppone che le esplosioni associate agli impulsi siano isotrope, la loro luminosità osservata e la loro distanza dalla Terra indicano che l'energia in gioco è gigantesca.

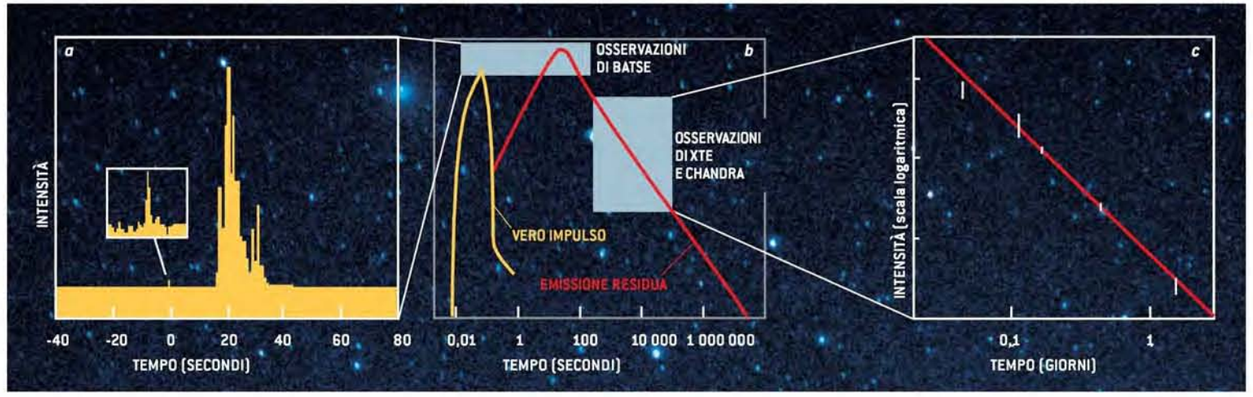
Gli astrofisici hanno stabilito che questa enorme quantità di energia deve essere emessa in pochi secondi, in una regione di diametro pari ad alcune decine di chilometri soltanto. La spiegazione di un simile fenomeno è tanto più difficile in quanto gli impulsi gamma si sono rivelati estremamente diversificati: alcuni durano una trentina di millisecondi, altri parecchi minuti. Per di più, la loro luminosità varia in maniera imprevedibile. Sono stati proposti numerosi modelli per spiegare sia il «motore» degli impulsi sia le caratteristiche della loro emissione (distinzione fra impulsi veloci e impulsi lenti, esistenza di una emissione residua e così via). Tuttavia, non è stato possibile descrivere con precisione l'insieme dei fenomeni osservati. Oggi riteniamo che gli impulsi gamma siano la trasmissione in differita (a causa del carattere finito della velocità della luce) di tutti gli eventi di nascita di

IN SINTESI

- Da anni gli astronomi rilevano sporadicamente lampi di raggi gamma sulla volta celeste. Grazie a sei telescopi spaziali sensibili ai raggi X e gamma (fra cui Beppo-SAX) si è scoperto che buona parte di essi si genera a miliardi di anni luce di distanza.
- Gli autori hanno proposto un modello che - coniugando relatività generale e meccanica quantistica - spiega il fenomeno: in una stella con un intenso campo elettromagnetico, le cariche elettriche del plasma possono temporaneamente separarsi; se in tali circostanze il nucleo collassa per diventare un buco nero, parte dell'energia della stella è trasferita al campo elettromagnetico sulla sua superficie. Ciò con un meccanismo che - in un arco di tempo brevissimo - può trasformare in energia fino al 50 per cento della massa iniziale della stella.
- Con l'aiuto del programma di simulazione di esplosioni termonucleari presso il Lawrence Livermore Laboratory, il modello è stato in grado di rendere conto del complesso, apparentemente inspiegabile, andamento dell'intensità delle emissioni gamma e X che caratterizza il fenomeno.



UNA STELLA IN ROTAZIONE, dotata di campo magnetico, possiede un campo elettrico capace di creare uno squilibrio di carica fra le regioni centrali e gli strati più esterni (*a*). Se il nucleo collassa rapidamente, imprigiona le cariche al suo interno (*b*) e poi forma un buco nero (*c*), alla cui superficie il campo elettrico, molto amplificato, polarizza il vuoto (*d*). L'energia acquisita dal campo è trasformata in un plasma di elettroni e positroni che si espande a velocità ultrarelativistiche (*e*) ed entra in collisione con gli strati superiori della stella di cui accelera le particelle pesanti, e finisce per liberare un intenso «sbuffo» di raggi gamma (*f*). L'ondata di particelle pesanti accelerate incontra la materia interstellare, producendo l'emissione residua (*g*).



L'IMPULSO GRB991216 è stato osservato dai satelliti Compton, Rossi-XTE e Chandra il 16 dicembre 1999. Il rivelatore di raggi gamma BATSE, a bordo di Compton, ha evidenziato (*a*) un picco di debole intensità seguito da un segnale di una ventina di secondi, considerato finora come un «impulso lungo». I dati degli altri satelliti mostrano il decremento dell'emissione residua nella regione spettrale dei raggi X (*c*). Il nostro modello (*b*) indica che il picco debole è in realtà il vero impulso gamma e che il segnale più lungo non è altro che il massimo dell'emissione residua; esso riproduce con grandissima precisione sia l'intensità assoluta dei segnali osservati, sia il loro comportamento nel tempo. Sulle curve del modello sono indicate le regioni osservate da BATSE, Rossi-XTE e Chandra.

buchi neri elettromagnetici che sono mai avvenuti nell'universo.

Dato che le equazioni del nostro modello sono molto complesse, non abbiamo potuto risolverle direttamente e abbiamo dovuto ricorrere a qualche approssimazione. Questo lavoro non sarebbe stato possibile senza il contributo di Jim Wilson, responsabile del programma di simulazione di bombe atomiche presso il Lawrence Livermore Laboratory, in California, che studia la fisica delle esplosioni termonucleari. Per parecchi mesi, abbiamo calcolato con metodi diversi soluzioni approssimate delle nostre equazioni, mentre Wilson, che le confrontava con le soluzioni esatte fornite dai suoi potenti calcolatori, ci segnalava quando andavamo fuori strada. Così, al costo di parecchi viaggi di andata e ritorno, abbiamo potuto beneficiare di tecniche di simulazione numerica assai adatte allo studio di esplosioni gigantesche, ma non certo di dominio pubblico. I risultati ottenuti descrivono in maniera molto precisa i segnali emessi dagli impulsi gamma. Permettono anche di comprendere la differenza fra impulsi lenti e veloci, nonché le principali caratteristiche dell'emissione residua. Per di più, come vedremo più avanti, il nostro modello spiega perché fosse impossibile analizzare gli impulsi gamma con i metodi fenomenologici utilizzati in precedenza.

Estrarre energia da un buco nero

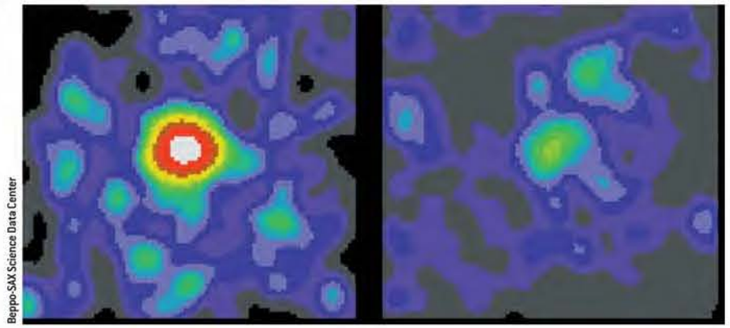
Quando una stella abbastanza massiccia giunge al termine della sua vita, le regioni più interne collassano sotto il proprio stesso peso e danno origine a un buco nero. Gli strati esterni, viceversa, sono espulsi violentemente per effetto del collasso. Se la stella è dotata di un intenso campo elettromagnetico, le cariche elettriche del plasma possono essere temporaneamente separate: il nucleo può recare, per esempio, un debole eccesso di cariche positive, mentre gli strati esterni portano un corrispondente eccesso di cariche negative. Abbiamo dimostrato che a volte il collasso è così rapido che le correnti elettriche nel plasma stellare non hanno il tempo di ristabilire l'equilibrio delle cariche prima che quelle associate al nucleo scompaiano dietro l'orizzonte del buco nero (cosa che richiede solo una trentina di secondi nel caso di una stella di 10 masse solari). Così, il buco nero che si genera è dotato di campo elettromagnetico.

Per quanto piccola sia inizialmente, l'energia depositata sulla superficie dell'astro dallo squilibrio di cariche iniziale viene considerevolmente amplificata. Si può immaginare il campo elettrico come una serie di linee ancorate alla superficie della stella: la distanza fra di esse corrisponde, punto per punto, all'intensità del campo. Via via che l'astro diventa più compatto, le linee di forza si avvicinano e una parte crescente dell'energia totale della stella (compresa la sua energia di massa) è trasferita al campo elettromagnetico che domina sulla sua superficie. Nel caso della formazione di un buco nero, questa amplificazione è gigantesca perché il diametro della stella passa da alcuni milioni di chilometri a poche centinaia di metri. Riteniamo che, con questo meccanismo, il campo possa acquisire fino al 50 per cento dell'energia di massa iniziale della stella, vale a dire, in astri abbastanza massicci per formare buchi neri, circa 10^{47} joule.

Questa prima fase della catastrofe può essere descritta dalle equazioni della relatività generale. Viceversa, per comprendere come l'energia elettromagnetica del buco nero venga violentemente liberata nello spazio, bisogna ricorrere alla meccanica quantistica. Nel 1935 Werner Heisenberg e Hans Euler (e più tardi Julian Schwinger) stabilirono che, al di là di un valore critico fondamentale, un campo elettrico deve provocare ciò che chiamarono «polarizzazione del vuoto». Il principio di indeterminazione di Heisenberg prevede che il vuoto sia in permanenza pieno di coppie di particelle e antiparticelle che si annichilano a vicenda: il processo avviene tanto più velocemente quanto più grande è la loro energia.

Nel vuoto ordinario queste particelle sono «virtuali» perché non hanno il tempo di interagire in modo significativo con la materia. Tuttavia, in presenza di un campo elettromagnetico molto intenso, le coppie di elettroni (di carica negativa) e di antielettroni (o positroni, di carica positiva) sono durevolmente separate dall'azione del campo e non si annichilano. Da «virtuali» le particelle diventano reali. Questo fenomeno potrebbe essere stato osservato nel corso di certe collisioni di ioni pesanti in acceleratori di particelle, ma deve ancora essere confermato.

Nel caso di un buco nero elettromagnetico questo fenomeno deve prodursi durante il collasso, a condizione che il campo elettrico superi il valore critico di polarizzazione del vuoto. Nella regione in cui il campo è maggiore di questo valore, l'energia elettromagnetica viene trasformata in elettroni e positroni, che si organizzano in strati concentrici sovrapposti di particelle e di antiparticelle (*si veda l'illustrazione a pagina 49*). Ben presto questa struttura di plasma, che abbiamo battezzato diadosfera, si arricchisce di fotoni gamma prodotti dalla mutua annichilazione delle coppie di particelle e antiparticelle e comincia a espandersi. In questo plasma esotico i fotoni interagiscono fortemente con le particelle cariche. Due fotoni generano una coppia elettrone-positrone, la cui annichilazione produce due nuovi fotoni. I raggi gamma vengono diffusi più volte e si spostano con difficoltà attraverso la pila di strati di plasma, la quale risulta quindi opaca. Inoltre abbiamo dimostrato, insieme con il gruppo del Livermore, che la diadosfera non viene inghiottita dal buco nero; al contrario, il plasma che la costituisce è sottoposto a un'espansione accelerata, e la sua velocità si modifica in modo tale che, per l'effetto relativistico della contrazione delle lunghezze, il suo spessore rimane costante nel sistema di riferimento di un osservatore lontano. Questo «impulso elettromagnetico a coppie» avanza a una velocità estremamente vicina a quella della luce e rimane opaco fino a che raggiunge un diametro dell'ordine di un decimo di anno luce. A questo punto, le particelle cariche e i fotoni interagiscono meno frequentemente, le coppie di particelle si annichilano e la radiazione è liberata improvvisamente nello spazio. Questo breve impulso - della durata di una frazione di secondo - costituisce quello che chiamiamo il vero impulso gamma. Prima della liberazione di quest'ultimo, l'impulso a coppie collide con gli strati esterni della stella costituiti da particelle pesanti (barioni, principalmente protoni) e cede loro una parte della sua energia. Così, con l'impulso a coppie, si scatena una gigantesca ondata di particelle pesanti violentemente accelerate. Quest'ultima finisce per incontrare gli atomi del mezzo interstellare circostante; l'onda d'urto provoca allora un'emissione residua più o meno lunga nelle regioni spettrali dei raggi gamma, dei raggi X e del visibile.



I RESTI DELL'IMPULSO GRB970228, rilevati dal satellite Compton, sono stati localizzati da Beppo-SAX il 28 febbraio 1997 (*a sinistra*). Il 3 marzo l'intensità della sorgente si era assai ridotta (*a destra*). Si è scoperto così che un impulso gamma è seguito per parecchi giorni da un'emissione residua di raggi X, che si indebolisce progressivamente.

Il successo del modello

Questo modello spiega l'esistenza degli impulsi lenti e di quelli veloci. Se la quasi totalità della stella è stata inghiottita nel buco nero e gli strati esterni sono molto rarefatti, l'impulso a coppie cede una quantità trascurabile di energia alle particelle pesanti; il fenomeno non produce dunque particelle accelerate e si osserverà solo, intenso e molto breve, il vero impulso gamma. Al contrario, gli «impulsi lenti» corrispondono al caso in cui la quantità di materia che non è stata aspirata nel buco nero è cospicua: si osserva allora non il vero impulso gamma, ma il picco di emissione residua prodotto dall'incontro del mezzo interstellare con l'ondata di particelle accelerate (che contiene gran parte dell'energia dell'impulso a coppie).

Abbiamo confrontato questi risultati con i dati raccolti da BATSE e dai satelliti per raggi X Rossi-XTE e Chandra nel caso dell'impulso GRB991216, osservato il 16 dicembre 1999 (*si veda l'illustrazione in queste due pagine*). La principale componente di questo evento è un impulso abbastanza lungo, della durata di circa 20 secondi. Questi dati corrispondono, nel nostro modello, al caso di un buco nero elettromagnetico che abbia fornito alla diadosfera un'energia di 6×10^{44} joule e la cui stella progenitrice abbia, in precedenza, lasciato quattro millesimi di massa solare nello spazio circostante. Per questo evento, riteniamo che il vero impulso debba aver raggiunto i rivelatori circa 15 secondi prima dell'impulso lungo (che identifichiamo con il picco dell'emissione rimanente).

Abbiamo constatato che BATSE aveva effettivamente registrato un picco debole e molto breve in quel preciso istante. Le durate e le intensità delle due emissioni corrispondevano esattamente ai valori forniti dal nostro modello. Per di più, abbiamo calcolato la velocità di decremento dell'emissione residua nel corso della giornata successiva all'impulso, e il risultato è uguale al valore misurato con una precisione quasi di una parte su 1000. Questo risultato dimostra che gli impulsi gamma sono dovuti alla conversione in energia di una parte della massa di un buco nero. Tuttavia, a questo stadio, restano in sospeso due domande importanti.

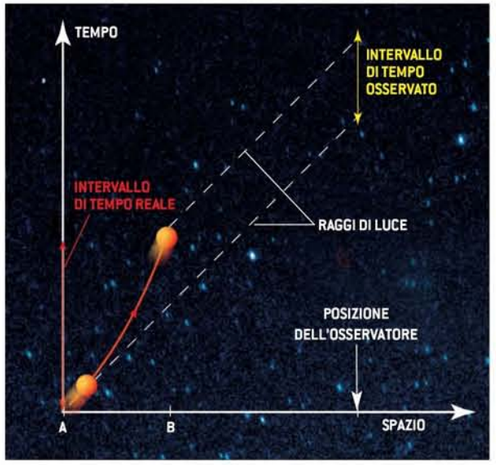
Come spiegare le rilevanti variazioni di intensità che si osservano nel picco dell'emissione residua? Abbiamo supposto che l'ambiente interstellare attraversato dall'ondata di particelle accelerate abbia una densità non omogenea. Così, le improvvise variazioni di luminosità sarebbero l'immagine degli addensamenti di gas interstellare situati sulla traiettoria delle particelle emesse dall'impulso. Si pone allora un primo problema: perché questo picco è influenzato dalle irregolarità del mezzo interstellare, mentre la coda dell'emissione residua (come è stata osservata da Chandra, per esempio) evolve in modo molto regolare? Dovremmo supporre che il mezzo attraversato sia diventato improvvisamente omogeneo? Ovviamente no. Alcuni mesi fa abbiamo dimostrato che i fotoni prodotti dalla collisione con il gas interstellare vengono diffusi più volte, e da questo fatto consegue che l'immagine degli addensamenti scompare progressivamente, proprio come un panorama sparisce se viene interposto un vetro smerigliato. Questo risultato completa la nostra descrizione dell'emissione residua.

L'ammonimento di Einstein

Resta la seconda questione. Le variazioni di densità del mezzo interstellare si manifestano su distanze che la luce impiega diversi giorni, o anche diversi mesi,

GLI AUTORI

REMO RUFFINI occupa la cattedra di fisica teorica dell'Università «La Sapienza» di Roma, la stessa che fu di Enrico Fermi. Presiede il Centro internazionale di astrofisica relativistica di Roma (ICRA). PASCAL CHARDONNET è ricercatore presso il Laboratorio di fisica teorica (LAPTH-CNRS) di Annecy-le-Vieux e insegna presso l'Università della Savoia. SHE-SHENG XUE è ricercatore presso l'Università «La Sapienza». CARLO LUCIANO BIANCO e FEDERICO FRASCHETTI preparano la tesi sotto la direzione di Ruffini.



LE VELOCITÀ MAGGIORI DI QUELLA DELLA LUCE sono illusorie. Questo diagramma spazio-temporale descrive il moto di un proiettile (*in arancione*) emesso da una sorgente nell'origine degli assi. Le unità di tempo e di spazio sono scelte in modo tale che i raggi di luce avanzino lungo linee inclinate di 45 gradi. Si constata che il tempo (*in rosso*) impiegato dal proiettile per passare dal punto A al punto B è molto più lungo dell'intervallo (*in giallo*) che separa l'arrivo delle immagini corrispondenti all'osservatore. Per questo motivo a volte si osservano velocità apparenti superiori a quella della luce.

BIBLIOGRAFIA

RUFFINI R. e OHANIAN H., *Gravitation and Spacetime*, Norton Pub., 1994.
RUFFINI R., SALMONSON J. D., WILSON J. R. e XUE S.-S., *On the Pair-Electromagnetic Pulse from an Electromagnetic Black Hole Surrounded by a Baryonic Remnant*, in «Astronomy & Astrophysics», 359, p. 855, 2000.
RUFFINI R., BIANCO C. L., FRASCHETTI F., XUE S.-S. e CHARDONNET P., *Relative Spacetime Transformations in Gamma-Ray Bursts*, in «Astrophysical Journal Letters», 555, p. 107, 2001.

a percorrere. Sembra impossibile che l'ondata di particelle pesanti responsabili dell'emissione residua possa attraversare una o più nubi di gas interstellare in meno di 20 secondi... anche se si propagasse alla velocità più elevata possibile, ossia 300.000 chilometri al secondo. Per di più, certi impulsi gamma sono seguiti da brevi emissioni di raggi X simili a quelle prodotte dalle supernove. Questa problematica coincidenza (che è stata osservata parecchie volte) ci ha condotti a ipotizzare che la titanica onda d'urto dell'impulso destabilizzi talune stelle vicine e provochi la loro esplosione prematura. Tuttavia, per far questo, l'onda d'urto dovrebbe superare in poche ore i 4-5 anni luce che normalmente separano le stelle. L'onda d'urto degli impulsi percorrerebbe dunque lo spazio più velocemente della luce? La risposta è negativa, e la spiegazione di questo paradosso è contenuta in un ammonimento rivolto agli astronomi dallo stesso Einstein, quando pubblicò la sua teoria della relatività ristretta.

Una serie di avvenimenti astrofisici appare a un osservatore sotto forma di una sequenza di immagini separate da intervalli di tempo che differiscono dalle durate reali. Questo fenomeno è dovuto al fatto che la luce che ci trasmette queste immagini si propaga con velocità finita (*si veda l'illustrazione in questa pagina*). Così, quando si misura la velocità di un proiettile a partire dal suo spostamento apparente sulla volta celeste, può accadere che si ottenga una velocità superiore a quella della luce. Si è evidenziata questa «illusione spazio-temporale» nel caso dei getti di materia emessi dai nuclei di certe galassie attive, che sembrano spostarsi una volta e mezzo più veloci della luce. Abbiamo dimostrato che l'errore commesso nel caso degli impulsi gamma è ben più grande: se non si considerano con cautela le velocità apparenti, si è portati a calcolare velocità 10.000 volte superiori a quella della luce.

L'entità delle correzioni relativistiche dipende dalla velocità dei fenomeni fisici studiati in rapporto all'osservatore: è misurata dal cosiddetto fattore di Lorentz, che è pari a 1 nel caso in cui questa velocità sia piccola, e tende all'infinito quando essa si avvicina alla velocità della luce. Il fattore di Lorentz è dell'ordine di 4-5 per i getti di materia che sembrano muoversi con velocità superluminale, come quelli osservati da Félix Mirabel del CEA all'interno della nostra galassia. È superiore a 100 durante certe fasi della progressione di un impulso gamma. Ciò spiega perché riceviamo in pochi minuti una sequenza di eventi che si è svolta, in realtà, in parecchi giorni, o addirittura anni. Si comprende così come l'immagine delle variazioni di densità del mezzo interstellare possa trovarsi compressa in un segnale di una ventina di secondi. Inoltre questo risultato conferma la nostra ipotesi dell'induzione di esplosioni di supernova da parte dell'onda d'urto degli impulsi.

Conseguenze filosofiche

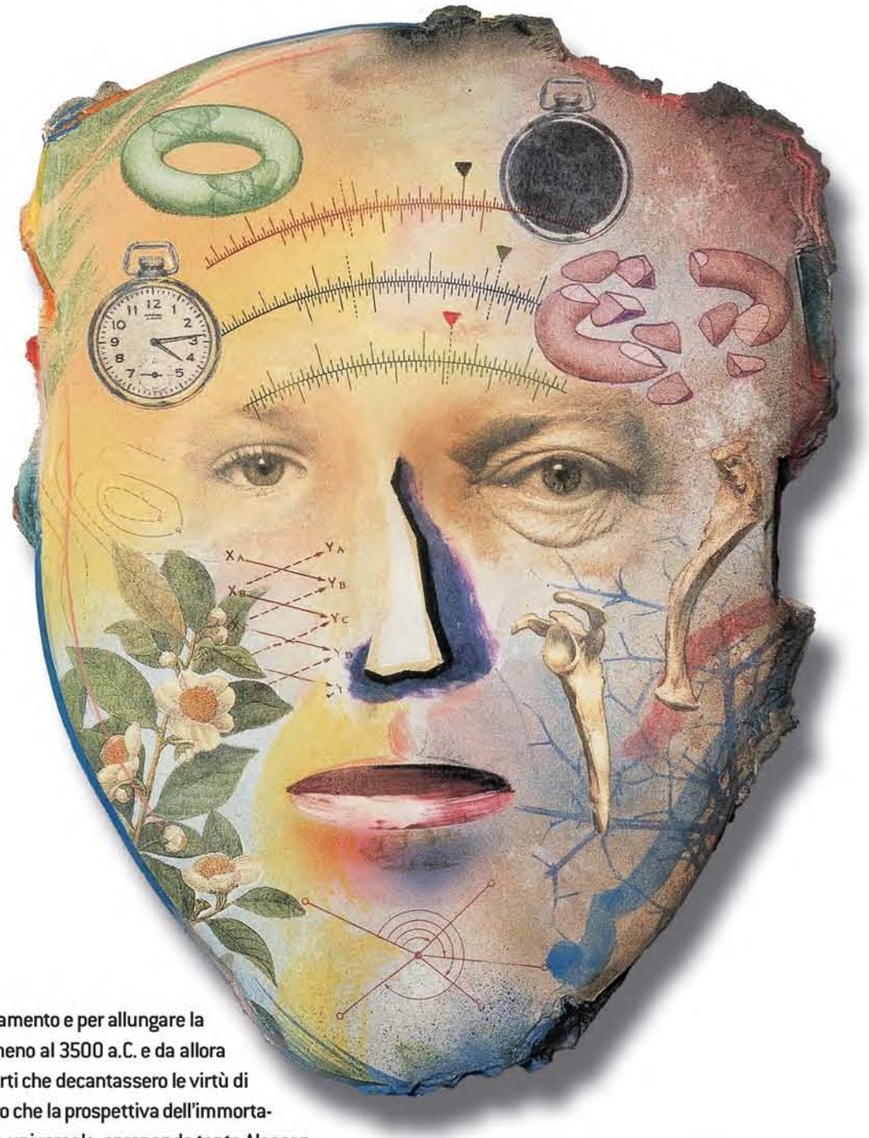
Infine, si può evidenziare un aspetto ancora più fondamentale. Quando studiano lo svolgimento di un fenomeno astrofisico, gli scienziati sono soliti considerare che la sequenza degli eventi sia quella che si manifesta ai loro strumenti. In generale, questa presupposizione è corretta, anche se l'esempio dei getti superluminali dimostra che, a rigore, bisogna distinguere i tempi di arrivo dei segnali all'osservatore e gli intervalli che sono trascorsi «realmente» nel sistema di riferimento in cui si studiano i fenomeni. Gli impulsi gamma costituiscono una classe di eventi in cui questo rigore è assolutamente indispensabile. Il segnale che riceviamo concentra in pochi minuti o poche ore la traccia di fenomeni fisici che si sono svolti su scale di tempo assai differenti, dalla prima frazione di secondo del collasso gravitazionale ai mesi e agli anni che lo hanno seguito. Inoltre il fattore di Lorentz varia considerevolmente durante il corso dell'impulso. Così, la sequenza degli eventi osservata dagli astronomi non ha alcun senso se non si tiene conto della storia del fenomeno nel suo insieme. Questa osservazione, inquietante dal punto di vista filosofico, ha una conseguenza pratica importante: uno studio fenomenologico che tentasse, per esempio, di analizzare l'affievolimento dell'emissione residua per determinarne il meccanismo senza tener conto degli avvenimenti precedenti è destinato a fallire.

Gli impulsi gamma ci mettono di fronte a una fisica che si trova alla frontiera delle conoscenze. Non solo sono sorgenti di energia di natura radicalmente nuova, ma gli effetti relativistici che si osservano sono molto più intensi di quelli finora sperimentati. Gli impulsi gamma mostrano gli effetti congiunti della relatività generale e della meccanica quantistica, due grandi teorie la cui unificazione è uno dei punti nodali della fisica contemporanea.

Infine, quando l'impulso elettromagnetico a coppie collide con gli strati esterni della stella progenitrice, i flussi di particelle in gioco devono essere 10^{40} volte superiori a quelli che si ottengono negli acceleratori terrestri, e quindi i fenomeni fisici che si producono sono impossibili da osservare in altre situazioni. Nei mesi a venire, continueremo a verificare il nostro modello, confrontandolo con gli impulsi gamma sui quali si possiedono molti dati. In questo modo, diventerà possibile raccogliere ogni giorno dati preziosi per l'astrofisica, ma anche per la fisica fondamentale.

Il miraggio dell' eterna giovinezza

51 scienziati che studiano l'invecchiamento hanno redatto un documento per avvertire l'opinione pubblica: di nessun rimedio anti-età venduto sul mercato è stata finora dimostrata la minima efficacia



J. W. Stewart

I primi sforzi per combattere l'invecchiamento e per allungare la durata della vita umana risalgono almeno al 3500 a.C. e da allora non sono mai mancati sedicenti esperti che decantassero le virtù di questo o quell'elisir di lunga vita. È vero che la prospettiva dell'immortalità ha sempre esercitato un richiamo universale, spronando tanto Alessandro Magno quanto Ponce de Leon a mettersi alla ricerca della mitica fontana della giovinezza, e alimentando il desiderio degli alchimisti di giungere alla produzione dell'oro (un tempo ritenuto la più potente sostanza esistente contro l'invecchiamento). Tuttavia, il mercato delle terapie anti-età ha assunto ultimamente dimensioni preoccupanti. Un numero sempre maggiore di annunci pubblicitari si rivolge a clienti un po' creduloni (e spesso anche disperati), di tutte le età, invitandoli a rivolgersi a cliniche della «longevità», e vantando una base scientifica per le proprie linee di prodotti. Intanto, Internet permette ai venditori di mirabolanti elisir di lunga vita di raggiungere sempre nuovi clienti con grande facilità.

di S. Jay Olshansky, Leonard Hayflick e Bruce A. Carnes

Allarmati da queste tendenze, gli scienziati che studiano l'invecchiamento, tra cui noi, hanno elaborato una posizione ufficiale che contiene questo esplicito avvertimento: nessun tipo di intervento in commercio – neppure uno – si è finora rivelato in grado di rallentare, bloccare o invertire il processo di invecchiamento umano, e alcuni di questi rimedi possono essere addirittura pericolosi. Mentre il pubblico viene bombardato da promesse di ogni tipo, i biologi stanno studiando attivamente le basi dell'invecchiamento, nella speranza che la loro ricerca possa suggerire vie per rallentarlo, e così allungare l'autosufficienza degli individui migliorandone la qualità della vita. Ma chiunque allo stato attuale pretenda di offrire prodotti che contrastino l'avanzare dell'età, o si sbaglia o mente. Il testo integrale della dichiarazione, sottoscritta da 51 ricercatori di fama internazionale, può essere consultato sul sito web di «Scientific American» (www.sciam.com/explorations/051302aging.html). In questa sede trattiamo invece l'argomento dal nostro punto di vista, parlando solo per noi stessi.

Che cos'è l'invecchiamento... e che cosa non è

Una qualunque discussione sull'invecchiamento dovrebbe prendere le mosse da una chiarificazione dei termini. Sono state proposte varie definizioni dell'invecchiamento, ma noi pensiamo a questo fenomeno come all'accumulazione di danni casuali ai «mattoni» di cui è costituito l'organismo – e in particolare al DNA, a certe proteine, ai carboidrati e ai lipidi – che ha inizio fin dalle prime fasi di vita e alla fine eccede le capacità di autoriparazione dell'organismo stesso. Questo danneggiamento progressivo compromette il funzionamento delle cellule, dei tessuti, degli organi e dei sistemi di organi, facendo quindi aumentare la vulnerabilità alle malattie e dando luogo a manifestazioni caratteristiche, come la perdita di massa muscolare e ossea, l'allungamento dei tempi di reazione, la compromissione della vista e dell'udito e la perdita di elasticità della pelle.

Questa accezione del danno molecolare deriva da una molteplicità di fattori, nei quali sono compresi processi essenziali per il sostentamento della vita, come quelli di conversione del cibo in energia disponibile. Svolgendo la propria funzione di generatori energetici cellulari, i mitocondri emettono incessantemente molecole ossidanti e quindi distruttive, i cosiddetti radicali liberi. La maggior parte del danno causato da queste molecole viene prontamente riparato, ma non tutto. I biologi sospettano che gli assalti ossidativi finiscano con il causare un danno irreparabile ai mitocondri, compromettendo così la capacità della cellula di mantenere l'integrità delle innumerevoli molecole necessarie al mantenimento del corretto funzionamento dell'intero organismo. I radicali liberi sono anche in grado di danneggiare direttamente altre parti della cellula.

L'invecchiamento ci rende così via via più esposti a condizioni come le malattie cardiovascolari, la malattia di Alzheimer e il cancro. Va comunque tenuto presente che tutte queste patologie si sovrimpongono all'invecchiamento, e non sono identificabili come manifestazioni dell'invecchiamento stesso. Pertanto, anche se la scienza fosse in grado di eliminare oggi stesso le principali cause dirette di morte in età avanzata, l'invecchiamento continuerebbe a fare il suo corso, e altre malattie prenderebbero il posto di quelle sconfitte. Inoltre, si tratterebbe solo di attendere che l'uno o l'altro componente cruciale dell'organismo – per dirne uno, il sistema immunitario – finisca con il collassare in maniera catastrofica. È un'ineluttabile realtà biologica che, una volta che il motore della vita venga acceso, il corpo stesso inizi a seminare i semi della propria distruzione.

Uomini e donne del mondo sviluppato oggi vivono normalmente assai più a lungo (75 e 80 anni rispettivamente) rispetto all'aspettativa di vita nel corso della maggior parte della storia umana. Questo accade dal momento che l'ingegno dell'uomo – che ci ha portato servizi sanitari, vaccini, antibiotici e via discorrendo – ha avuto un successo fenomenale nel contrastare le minacce esterne (infezioni e parassitosi), maggiori responsabili delle morti premature. Noi viviamo più a lungo non perché abbiamo modificato il modo in cui invecchiamo, ma perché abbiamo modificato il nostro modo di vita.

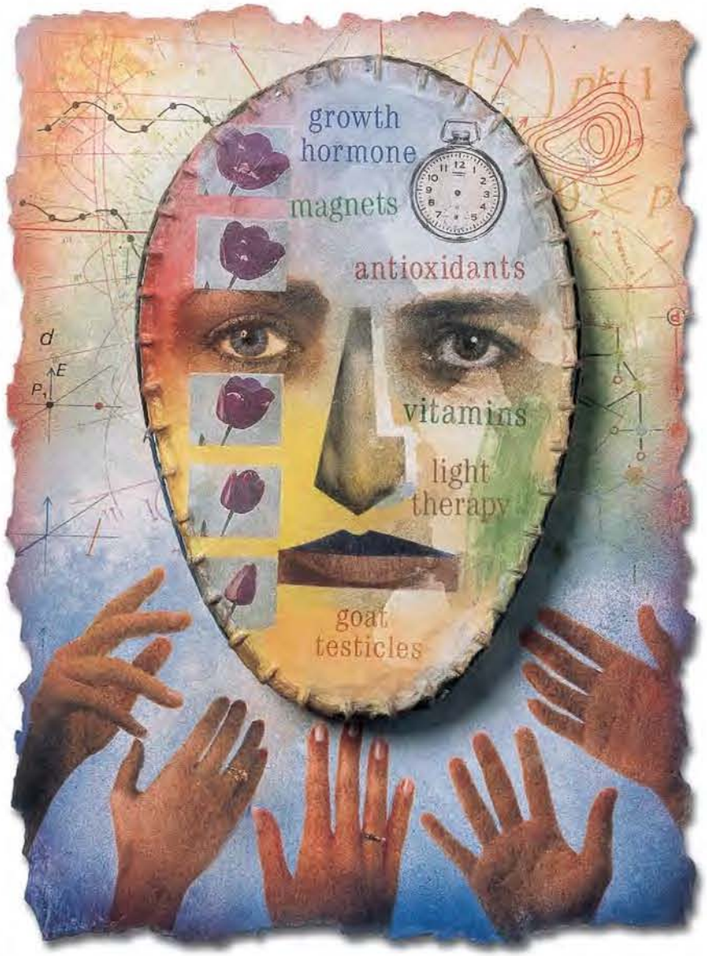
> L'obiettivo della ricerca biomedica non è **il mero prolungamento della vita** bensì della vita in salute

Per quanto inevitabile, l'invecchiamento non è, come qualcuno potrebbe pensare, un processo programmato geneticamente, che si svolge secondo un ruolino di marcia rigidamente predeterminato. Il meccanismo stesso dell'evoluzione renderebbe impossibile la persistenza di geni specificamente preposti a causare un declino fisiologico con l'avanzare dell'età o a controllare la durata della vita individuale. Come un'automobile non ha scritto nel proprio progetto un piano di deterioramento, così noi non possediamo istruzioni genetiche che dicano ai nostri corpi come invecchiare o quando morire.

La logica che regge questa asserzione funziona più o meno così: i geni perpetuano se stessi orchestrando la trasformazione di un uovo fecondato in un individuo adulto sessualmente ma-

turo che a sua volta si riprodurrà. Evidentemente, ogni mutazione genetica tale da compromettere questo processo di sviluppo sarebbe auto-eliminante. Al contrario, l'evoluzione è totalmente cieca alle conseguenze dell'azione dei geni (sia essa buona, cattiva o indifferente) una volta che la riproduzione sia avvenuta. I geni o le mutazioni genetiche che si rivelino svantaggiosi nella parte post-riproduttiva della vita possono perpetuarsi, ma solo se partecipano a processi importanti nelle prime fasi della vita. Per esempio, è noto come diversi geni che contribuiscono allo sviluppo del cancro in una fase avanzata della vita partecipino anche alla crescita e ai processi di sviluppo nelle prime fasi.

Senza dubbio, una moltitudine dei nostri geni influenza l'invecchiamento. Tuttavia la loro azione in proposito è indiretta, quasi un non voluto sottoprodotto di processi coinvolti nella crescita, nello sviluppo e nel mantenimento della salute e del vigore fisico. La mancanza di uno specifico programma genetico per l'invecchiamento e la morte implica la non esistenza di problemi specifici che si possa sperare di risolvere per curare l'invecchiamento come se fosse una malattia. Un singolo intervento genetico in un organismo complesso qual è quello umano avrebbe ben poche possibilità di combattere la probabilmente vasta schiera di geni e processi biologici che svolgono ruoli sottili e impredicibili nella regolazione della nostra «data di scadenza».



J. W. Stewart

Falsi annunci

A dispetto di questa complessità, alcuni ricercatori ritengono di poter trovare modi per rallentare la velocità di invecchiamento dell'organismo umano. Se avranno successo, molte persone avranno la possibilità di vivere più a lungo rispetto alle proprie aspettative, e almeno alcune potrebbero perfino superare il record di longevità registrato in tempi moderni, che è di 122 anni. Ma lo scopo primario della ricerca biomedica e degli sforzi per rallentare l'invecchiamento non sarebbe il mero prolungamento della vita, bensì il prolungamento della vita «in salute». Rallentare il tasso di invecchiamento potrebbe posporre l'insorgere di malattie e infermità legate all'età, consentendo essenzialmente agli individui di rimanere giovani un po' più a lungo.

Su quali basi noi asseriamo così perentoriamente che nessun intervento anti-età esistente allo stato attuale dei fatti può essere ritenuto capace di conseguire obiettivi del genere? Per verificare se un intervento abbia effettivamente modificato un processo biologico, i ricercatori hanno bisogno di «paletti» per misurare la progressione di quel processo. In questo caso specifico, nessun fenomeno singolo o aggregato di fenomeni relativi all'invecchiamento si è dimostrato essere un indicatore attendibile del tasso di invecchiamento negli esseri umani o in altre specie. Senza paletti, non ci possono essere misurazioni, e in mancanza di queste non può sussistere evidentemente alcuna assicurazione che l'intervento abbia avuto successo.

Alcune persone desiderose di recuperare a ogni costo la biologia della propria giovinezza potrebbero ben riconoscere la scarsità di prove a sostegno dell'efficacia di questi interventi, e nondimeno decidere di tentare comunque, pensando in fondo di avere poco da perdere. Queste persone dovrebbero pensare due volte a quello che fanno. Per esempio, la Food and Drug Administration statunitense non richiede che i prodotti venduti come integratori alimentari siano sottoposti agli stessi rigorosi test di sicurezza ed efficacia previsti per i farmaci. Di conseguenza, per questi supplementi non si dispone di alcuna garanzia riguardo al grado di purezza; non esistono linee guida riconosciute sui dosaggi e spesso neppure avvertenze riguardo agli effetti collaterali che potrebbero manifestarsi assumendo quei prodotti in associazione con medicinali.

Gli antiossidanti rappresentano una classe popolare di integratori dai vantati effetti anti-invecchiamento. Queste sostanze chimiche si trovano naturalmente nell'organismo, nella frutta e nella verdura, e si ritiene che siano in grado di neutralizzare l'azione dei radicali liberi. In teoria, quindi, gli integratori antiossidanti, se assunti in quantità sufficienti, dovrebbero secondo le aspettative saturare i radicali liberi, bloccando così i processi responsabili dell'invecchiamento cellulare. Ma l'eliminazione di tutti i radicali liberi ci ucciderebbe, dal momento che queste molecole svolgono certi passi intermedi indispensabili per le reazioni biochimiche. Inoltre, per quanto gli studi epidemiologici abbiano dimostrato che le vitamine E e C contenute nei cibi che assumiamo possano ridurre il rischio di cancro, di degenerazione maculare e di altre patologie, nessuno finora è riuscito a dimostrare che gli integratori contenenti antiossidanti limitino il danno ossidativo nell'organismo o influenzino in qualche modo l'invecchiamento.

Come gli antiossidanti, un altro intervento di moda contro l'invecchiamento, la terapia ormonale sostitutiva, ha un fondo di ragionevolezza. Questa strategia fu molto pubblicizzata all'inizio del XX secolo, e prevedeva che uomini in età avanzata si sottoponessero di tanto in tanto all'innesto di testicoli di caprone o scimmia o ricevessero iniezioni di preparati a base di testicoli macerati. Ai giorni nostri, possono essere somministrati ormoni in forma pura. La strategia della terapia sostitutiva appare logica in linea di principio, dal momento che i livelli ematici della maggior parte degli ormoni – tra cui la melatonina, l'ormone della crescita, il testosterone e il deidroepiandrosterone (DHEA) - normalmente diminuiscono con l'avanzare dell'età. Inoltre, esperimenti su soggetti in età avanzata hanno dimostrato che alcuni attributi fisici e fisiologici soggetti a declino nel tempo, in particolare la massa muscolare e l'elasticità della pelle, rispondono favorevolmente sul breve termine all'assunzione di ormone della crescita.

D'altro canto, gli ormoni possono causare temibili effetti collaterali. Nel topo, per esempio, la somministrazione di melatonina fa aumentare il rischio di sviluppo di tumori, e la sovrapproduzione di ormone della crescita conduce a problemi renali, insufficienza cardiaca e polmonare premature e a un aumento della probabilità di morte precoce. Soggetti umani adulti trattati con ormone della crescita hanno sofferto di acromegalia (crescita eccessiva delle ossa) e sindrome del tunnel carpale. Certamente la terapia sostitutiva degli estrogeni nelle donne in postmenopausa offre benefici comprovati; tuttavia, questa forma di terapia espone ad alcuni rischi, come quello di sviluppare cancro della mammella. In breve, la terapia ormonale sostitutiva ha un posto per quanto riguarda il trattamento di specifici disturbi associati all'età, ma manca una qualunque prova che essa sia in grado di influenzare la velocità di invecchiamento.

Coloro che si affidano a metodi anti-età **pensando di non aver nulla da perdere** dovrebbero riflettere su ciò che fanno

Alcuni potrebbero chiedersi se seguire fedelmente le comuni raccomandazioni salutistiche riguardanti la dieta e l'esercizio fisico possa aiutare a frenare l'invecchiamento. Certamente una buona alimentazione associata a un regolare esercizio fisico riduce il rischio di varie patologie e in generale contribuisce all'allungamento della vita. Ma come per le altre forme di intervento, nessuno ha finora dimostrato che la dieta, o l'esercizio, o le due cose insieme, influenzino direttamente l'invecchiamento.

Che cosa dice la scienza

Ci sembra paradossale che un'industria ciarlatana dell'anti-invecchiamento stia proliferando proprio oggi, visti i grandi progressi nella comprensione dell'invecchiamento che la ricerca seria ha fatto negli anni recenti. I biologi che lavorano su lieviti, vermi, moscerini della frutta e topi sono riusciti a estenderne la vita manipolando i geni di quelle specie. Queste alterazioni genetiche però non toccano quella che si ritiene un'importante caratteristica dell'invecchiamento in una popolazione, e cioè un aumento esponenziale nel tempo del rischio di morire, una volta superata la pubertà. Ciò significa che le manipolazioni in grado di aumentare la longevità non intervengono nel processo di invecchiamento. Non è escluso che ulteriori studi di quei geni possano offrire indizi riguardo alle influenze sulla longevità e ad approcci che possano rinviare la perdita di autosufficienza e altri disturbi legati all'età avanzata.

Un'altra linea di ricerca potrebbe pure condurre a veri e propri interventi sull'invecchiamento. I ricercatori sanno da decenni che la restrizione calorica allunga la vita e la durata della buona salute in tutte le specie in cui è stata studiata, almeno fintanto che la dieta contempli una nutrizione sufficiente per il mantenimento ordinario del corpo. Queste scoperte suggeriscono che la restrizione calorica possa avere un effetto analogo negli esseri umani. Ma, dato che poche persone sarebbero disposte a ridurre l'assunzione di cibo per allungare la propria esistenza, i biologi stanno cercando di scoprire i meccanismi sottesi ai benefici della restrizione calorica, e di trovare agenti che possano imitare quegli effetti senza costringere a vivere perennemente affamati.

Un buon numero di scienziati guarda con speranza alle attuali tendenze della ricerca in proposito. Essi prefigurano il momento in cui terapie basate sulla comprensione dell'invecchiamento potranno finalmente aiutare a rallentarne la progressione. Si pensa anche alla possibilità che le cellule staminali possano essere indotte a riparare e ringiovanire tessuti danneggiati, consentendo di rimanere sani e vigorosi più a lungo e senza continua assistenza medica. Non tutti gli esperti, però, condividono queste visioni ottimistiche. Alcuni ritengono che la complessità del fenomeno dell'invecchiamento si opporrà inesorabilmente, per sempre, allo sviluppo di terapie anti-età.

In tutto questo, una cosa è certa: il numero delle persone anziane sta crescendo in tutto il mondo, e molti opportunisti sono pronti ad approfittarne facendo prosperare il mercato dei prodotti anti-invecchiamento. I ricercatori che hanno sottoscritto la dichiarazione che appare sul sito web di «Scientific American» non concordano necessariamente con ogni singola parola che compare in quel documento, ma sanno di dovere accantonare per un momento le differenze secondarie nei propri punti di vista purché cresca nel pubblico la consapevolezza della truffa che si sta perpetrando ai suoi danni. Il pubblico deve sapere che i prodotti venduti come rimedi anti-invecchiamento e le cosiddette cliniche della longevità non hanno alcuna efficacia scientificamente provata, e in qualche caso potrebbero rivelarsi non innocui. Le ricerche sistematiche sull'invecchiamento e le sue modificazioni stanno comunque procedendo, e un giorno o l'altro potrebbero condurre a metodi in grado di rallentare il nostro inevitabile declino e di estendere la nostra salute e longevità. L'alba di quel giorno, tuttavia, non si vede ancora.

GLI AUTORI

S. JAY OLSHANSKY, LEONARD HAYFLICK e BRUCE A. CARNES studiano l'invecchiamento da molti anni e si sono fatti promotori della bozza di dichiarazione sull'invecchiamento qui discussa. Olshansky è professore di sanità pubblica all'Università dell'Illinois a Chicago. Hayflick è professore di anatomia all'Università della California a San Francisco. Carnes è ricercatore presso il National Opinion Research Center/Center on Aging dell'Università di Chicago, dove lavora anche Olshansky.

Università del Michigan/William Pelletier Photo Services, Inc.

UN LASER DA TAVOLO a potenza ultraelevata produce impulsi dieci volte al secondo, colpendo uno schermo posto di fronte.

LUCE ESTREMA

Focalizzando in un punto delle dimensioni di un nucleo cellulare una radiazione con la potenza di 1000 grandi centrali elettriche si accelerano gli elettroni alla velocità della luce in un femtosecondo

di Gérard A. Mourou e Donald Umstadter

L'idea di rendere più intensa la radiazione luminosa è antica quanto la civiltà. Si narra che nel 212 a.C., a Siracusa, Archimede focalizzò i raggi del Sole con uno specchio gigante per incendiare le navi romane. Questa è forse una leggenda, ma è assodato che intorno al 200 a.C. un altro greco, Diocle, inventò la prima ottica di focalizzazione: uno specchio parabolico. Due millenni dopo, il connubio di specchi e meccanica quantistica ha dato vita alla più versatile delle sorgenti ad alta intensità: il laser. Tra il 1985 e il 1999, presso il Lawrence Livermore National Laboratory, è rimasto in funzione il laser ad alta potenza Nova. Paragonato per brillantezza a una stella che esplode, era uno dei più grandi mai costruiti. Dieci catene parallele di laser amplificatori si estendevano per circa 100 metri; specchi formati da blocchi di vetro da 27 chilogrammi dirigevano i fasci verso bersagli per la fusione nucleare e per altri esperimenti. Per evitare il surriscaldamento, Nova era in funzione per poco tempo al giorno, e necessitava di molta energia per funzionare. Poiché la potenza è il tasso con cui viene prodotta energia, attualmente è possibile percorrere una via alternativa: rilasciarne una modesta quantità in un intervallo di tempo molto breve. Gli impulsi tipici di Nova erano relativamente lunghi per gli attuali

standard dei laser ultraveloci - 3 nanosecondi - e ciascuno richiedeva alcuni chilojoule di energia. Utilizzando impulsi 10.000 volte più brevi, i laser di nuovo tipo possono liberare una potenza simile a quelli di Nova pur essendo alloggiati su un tavolo da laboratorio.

Un laser a potenza ultraelevata che libera solo un decimo di joule in un impulso che dura 100 femtosecondi (10^{-13} secondi) raggiunge i 10.000 miliardi di watt (10^{13} W, o 10 terawatt): una potenza confrontabile con quella prodotta da tutte le centrali elettriche del mondo messe assieme. I laser compatti possono produrre centinaia di impulsi al giorno e concentrare la loro potenza in un punto delle dimensioni dell'ordine di un micrometro, producendo la più alta intensità di luce del pianeta.

Associati a queste enormi densità di potenza, vi sono i più intensi campi elettrici mai prodotti, dell'ordine dei 1000 miliardi di volt al centimetro. Una simile luce laser che interagisce con la materia ricrea le condizioni fisiche estreme che si trovano solo nei nuclei delle stelle o in vicinanza di un buco nero: le più alte temperature (10^{10} kelvin), i più intensi campi magnetici (10^9 gauss) e le maggiori accelerazioni di particelle (10^{25} volte la gravità terrestre).

Con un costo di un milione di dollari (e non - come Nova - di molte centinaia di milioni di dollari), questi laser consentono di riportare la «big science» nei laboratori universitari e nei Paesi con budget di ricerca limitati. Negli ultimi anni, decine di questi sistemi sono stati costruiti in tutto il mondo per applicarli alla ricerca in svariati campi della fisica, incluse la fisica nucleare, l'astrofisica, la fisica delle alte energie e la relatività generale. Questa nuova generazione di laser ha già aperto la strada a molte applicazioni, come acceleratori di particelle ultracompatti e radiografie mediche di precisione. Inoltre, il suo uso appare molto promettente anche nel campo della radioterapia e della generazione di energia per la fusione nucleare.

Il trucco

Nei cinque anni successivi all'invenzione del laser (1960), i laser compatti si sono sviluppati con una serie di balzi tecnologici fino a raggiungere la potenza di un gigawatt (10^9 W). Per altri 20 anni, alcuni ostacoli hanno impedito di incrementarne ulteriormente la potenza massima. L'unico modo per riuscirci era costruire laser sempre più grandi: operare oltre il limite d'intensità avrebbe creato effetti non lineari indesiderati nei componenti laser, peggiorando la qualità del fascio e danneggiando i componenti. Soltanto nel 1985 è stato superato il problema del danno ottico, grazie all'introduzione di una tecnica nota come CPA (*chirped pulse amplification*) dal gruppo di ricerca guidato da uno di noi (Mourou). Le potenze dei laser compatti allora aumentarono di un fattore tra 10^3 e 10^5.

Nel processo di *chirping*, un segnale o un'onda vengono «stirati» nel tempo. Nella tecnica CPA il primo passo è produrre un breve impulso con un oscillatore e stirarlo, usualmente da 10^3 a 10^5 volte (*si veda la finestra nella pagina a fronte*). Questa operazione diminuisce l'intensità dell'impulso della stessa quantità. A questo impulso possono però essere applicate le tecniche standard di amplificazione. Infine, un dispositivo costituito da una coppia di reticoli di diffrazione posti nel vuoto ricomprime l'impulso alla sua durata originaria, aumentando la sua potenza di 10^3-10^5 volte.

Solitamente si comincia con un impulso di 100 femtosecondi e un nanojoule di energia. Questo viene stirato di un fattore di 10^4 fino a un nanosecondo (riducendo la sua potenza da circa 10 chilowatt a un watt) e poi amplificato di 11 ordini di grandezza fino a100 joule e 100 gigawatt. Ricomprimendo l'impulso a 100 femtosecondi si aumenta la sua potenza fino a un petawatt (un milione di gigawatt). Se non si ricorresse a questa tecnica, un amplificatore verrebbe inesorabilmente distrutto da un impulso originario da 10 chilowatt, a meno di non aumentare di 10 volte l'area della sezione d'urto e disperdere il fascio.

Perfezionare la tecnica CPA non è stato facile come sembrava. I tipici dispositivi usati per stirare o comprimere gli impulsi generalmente non lo fanno in modo esattamente lineare, e il risultato viene rovinato se le caratteristiche del *chirper* e del compressore non sono ottenibili con facilità. Un ulteriore incremento nell'intensità di luce è avvenuto negli anni passati grazie allo sviluppo dell'ottica correttiva, che permette di focalizzare i fasci laser su aree di dimensioni molto inferiori a quelle raggiungibili in precedenza. Questo progresso e i successivi miglioramenti nelle tecniche di compressione dell'impulso hanno dato come risultato la massima intensità possibile per una data energia della luce.

Questi incrementi in potenza e intensità degli anni novanta hanno aperto la strada all'ottica relativistica, un nuovo ambito di studio delle interazioni tra luce e materia in cui la radiazione accelera gli elettroni a velocità prossime a quella della luce. Prima della CPA, questo regime poteva essere raggiunto solamente con sistemi laser molto grandi e costosi.

L'ottica relativistica

Anche se molti lettori potrebbero non riconoscere questa definizione, si può dire che l'ottica è lo studio di come gli elettroni rispondono alla luce. Tutte le proprietà ottiche di un materiale, infatti, sono una conseguenza del modo in cui la luce interagisce con gli elettroni del materiale. La luce è un'onda di campo elettrico e di campo magnetico che oscillano in sincronia a frequenze molto alte. I campi elettrico e magnetico oscillano perpendicolarmente l'uno rispetto all'altro ed entrambi rispetto alla direzione di propagazione (*si veda la finestra a pagina 63*). Quando un elettrone incontra un'onda luminosa di potenza ordinaria, il campo elettrico dell'onda esercita una forza sull'elettrone facendolo oscillare. L'elettrone oscilla parallelamente al campo elettrico e con la stessa frequenza, ma non necessariamente in fase.

In dipendenza da come l'elettrone è legato agli atomi del materiale, le sue oscillazioni possono seguire o precedere quelle dell'onda di luce. Le ampiezze e le fasi di queste oscillazioni elettroniche determinano a loro volta il modo in cui l'onda luminosa si propaga attraverso il materiale e perciò conferiscono al materiale le sue proprietà ottiche. Nell'ottica classica le ampiezze sono talmente piccole che le velocità di oscillazione degli elettroni rimangono sempre molto inferiori alla velocità della luce.

Con l'avvento delle intensità laser oltre i 10^{18} watt per centimetro quadrato, tuttavia, l'oscillazione degli elettroni si avvicina alla velocità della luce, e gli effetti relativistici che si manifestano cambiano in maniera radicale la risposta degli elettroni alla radiazione. Per prima cosa un'alta velocità aumenta la massa dell'elettrone: ciò influisce sull'ampiezza e sulla fase delle sue oscillazioni. Inoltre, entra in gioco anche il campo magnetico dell'onda.

Una forza magnetica agisce su una carica elettrica solo se quest'ultima è in moto, come nel caso di un elettrone che fluisce in un cavo come parte di una corrente elettrica. Detto più precisamente, la forza magnetica è proporzionale alla velocità trasversale dell'elettrone divisa per *c*, la velocità della luce nel vuoto. Di conseguenza, questa forza è trascurabile per velocità molto inferiori rispetto a *c*, come nel regime dell'ottica classica, ma diventa uguale alla forza del campo elettrico quando la velocità si approssima a *c*. La forza magnetica spinge gli elettroni nella direzione del fascio di luce, un effetto che gioca un ruolo centrale nell'ottica relativistica.

L'interazione della luce con i nuclei atomici può usualmente essere ignorata, poiché i protoni sono quasi 2000 volte più massicci degli elettroni e perciò oscillano molto meno. Ma in corrispondenza di intensità abbastanza alte, la luce comincia a muovere anche i protoni a velocità relativistiche. Questo regime può essere chiamato di ottica nucleare, a causa della grande varietà dei processi nucleari che possono verificarsi, tra cui la fusione.

«Da 0 a 60 (MeV) in un millimetro»

L'applicazione più ovvia della forza relativistica di un fascio laser ultraintenso è l'accelerazione di particelle. Gli acceleratori hanno molte applicazioni; dai tubi catodici dei televisori alla terapia dei tumori, fino allo studio delle forze fondamentali dell'universo. In tutti i casi le particelle, come i protoni e gli elettroni, sono accelerate da campi elettrici o magnetici.

Sebbene le onde di luce nel regime di ottica classica possano avere campi elettrici intensi quanto quelli nelle vicinanze di un lampo, questi campi non sono adatti per particelle che accelerano così come sono, poiché oscillano trasversalmente. Al contrario, quando un impulso di luce ultraintenso colpisce un plasma (un gas di elettroni e ioni positivi), spinge gli elettroni in avanti, a velocità prossime a quelle della luce, come descritto in precedenza.

In più, avvengono altri fenomeni interessanti. Gli ioni positivi del plasma, essendo migliaia di volte più pesanti degli elettroni, rimangono indietro. Questa separazione di cariche positive e negative produce un campo elettrico intenso, che può a sua volta essere sfruttato per accelerare altre particelle.

La regione di campo elettrico intenso viaggia come un'onda attraverso il plasma, procedendo nella scia dell'impulso di luce. Particelle cariche sono accelerate ad alte energie in campi di scie laser così come i delfini guadagnano energia nuotando in fase con le onde dell'acqua nella scia di una nave. Questo tipo di acceleratori a campo laser debole è stato proposto nel 1979 da Toshiki Tajima e John M. Dawson, entrambi dell'Università della California a Los Angeles.

Il processo di conversione del campo elettrico oscillante dell'impulso di luce in un campo debole che punta sempre in una direzione è chiamato rettificazione, per analogia con il proces-

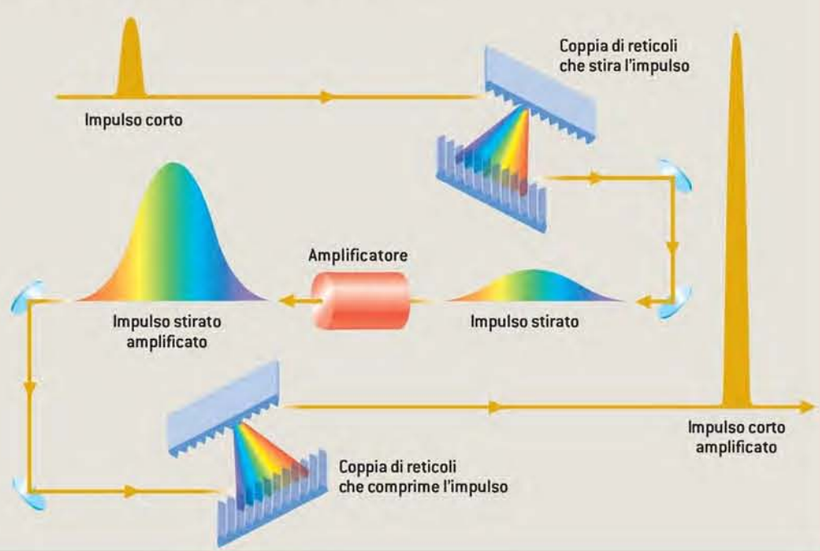
IN SINTESI

- Un metodo di amplificazione inventato nella metà degli anni ottanta ha permesso di realizzare una nuova generazione di laser compatti in grado di produrre impulsi molto brevi di luce estremamente intensa.
- La luce di tale intensità interagisce con la materia in modo nuovo, spingendo direttamente gli elettroni a velocità prossime a quella della luce in pochi femtosecondi. I laser possono accelerare particelle a 10.000 volte il tasso degli acceleratori standard.
- Le applicazioni potenziali includono l'*imaging* medico, radioterapia di precisione, fusione nucleare, e la ricerca in numerosi campi della fisica.

I laser ultraintensi da tavolo stanno riportando la «big science» nei laboratori delle università

CPA: come stirare un'onda luminosa

IL CUORE DEI LASER compatti ultraintensi è una tecnica chiamata CPA. Un corto impulso laser è stirato di un fattore 10^4, per esempio, da una coppia di reticoli di diffrazione. L'impulso allungato ha una bassa intensità, permettendo di essere amplificato da un dispositivo standard. Una seconda coppia di reticoli ricomprime l'impulso, riportando l'intensità a un valore 10^4 volte più alto del valore di picco che l'amplificatore avrebbe potuto sostenere.



Juan Velasco

so utilizzato in elettronica per convertire corrente alternata in corrente continua.

Gli acceleratori convenzionali - come quello lungo 3 chilometri dello Stanford Linear Accelerator Center (SLAC) - sfruttano cavità metalliche per rettificare onde a radiofrequenze e spingere ripetutamente le particelle cariche lungo la linea del fascio. (Le onde radio sono onde elettromagnetiche proprio come la luce, ma hanno frequenze molto più basse e lunghezze d'onda più ampie.)

Poiché il campo di ogni cavità è limitato, per raggiungere le energie necessarie agli esperimenti l'acceleratore di Stanford è lungo 3 chilometri. Il campo potrebbe essere incrementato usando onde radio di lunghezze d'onda più brevi e maggiore intensità, ma queste due proprietà sono limitate dalla cavità. Le dimensioni di quest'ultima limitano le lunghezze d'onda, mentre le alte intensità causano problemi elettronici (scintille) in corrispondenza delle pareti metalliche.

Eliminando la cavità, gli acceleratori a campo debole evitano entrambi questi inconvenienti. Con impulsi di maggiore intensità, le particelle possono essere accelerate direttamente, nello stesso modo con cui gli elettroni relativistici sono generati dal fascio, permettendo di fare a meno del plasma. Negli anni passati, acceleratori di protoni e di elettroni ad eccitazione laser hanno prodotto fasci con energie superiori ai 50 milioni di elettronvolt (MeV) confrontabili con un singolo stadio di pochi metri di lunghezza di un acceleratore convenzionale.

I piccoli laser a potenza ultraelevata potrebbero funzionare come candele di accensione per avviare fusioni termonucleari nelle centrali elettriche

Il sistema laser riesce a raggiungere la stessa energia in un millimetro. In linea di principio, le energie delle particelle oltre il petaelettronvolt (PeV, o 10^{15} eV) potrebbero essere raggiunte in un acceleratore di un metro usando intensità laser di 10^{23} watt per centimetro quadrato: sarebbe sufficiente trovare un modo per sfruttare gradienti di accelerazione così alti per tutto il metro, invece che soltanto per un millimetro, come avviene attualmente.

Ma anche non riuscendo a ottenere energie più alte, l'accelerazione intensa con alti gradienti presenta diversi vantaggi. Uno di noi (Umstadter) è riuscito a produrre, per esempio, fasci di elettroni di pochi milioni di elettronvolt la cui luminosità (ossia il numero di particelle per unità di sezione d'urto al secondo) supera quella degli acceleratori convenzionali, e ciò primariamente perché le cariche riunite in un impulso del fascio hanno meno tempo di disperdersi per le loro stesse forze elettromagnetiche. Un altro vantaggio, tutt'altro che trascurabile, è dato dal fatto che gli acceleratori laser a basso costo sono adatti a molte delle applicazioni ormai consolidate degli acceleratori convenzionali, come produrre radioisotopi a breve emivita a fini di diagnostica medica o generare fasci di neutroni e positroni per lo studio dei materiali.

I sistemi laser, tuttavia, creano fasci che hanno uno spettro di energie relativamente ampio, il che non è desiderabile per alcune applicazioni. Così, i sistemi convenzionali utilizzano abitualmente numerosi stadi di accelerazione, come nello SLAC da 3 chilometri e nell'anello principale (che ha 7 chilometri di circonferenza) del Tevatron al Fermilab. L'attuale ricerca sui sistemi di acceleratori laser è concentrata sulla riduzione della dispersione dell'energia del fascio. Si sta anche esplorando il possibile ricorso a guide d'onda per incrementare la distanza sulla quale il campo debole mantiene accelerate le particelle.

La frontiera dell'alta energia

Non ci si aspetta che gli acceleratori laser possano soppiantare gli acceleratori convenzionali negli impianti per la fisica delle particelle delle alte energie come il Tevatron. Piuttosto, essi migliorano e aumentano gli attuali sistemi e hanno caratteristiche che li rendono utili per specifiche applicazioni e nuovi tipi di esperimenti. Una simile nicchia potrebbe essere l'accelerazione di particelle instabili.

Il Tevatron rappresenta l'attuale frontiera per le alte energie: in esso i protoni collidono con energie di un TeV. Anche il suo successore, il Large Hadron Collider, usa protoni. Queste collisioni sono molto complicate e confuse poiché i protoni sono agglomerati di particelle fortemente interagenti: i quark e i gluoni. Elettroni e positroni hanno una struttura più elementare e di conseguenza producono collisioni più «pulite» che permettono studi più dettagliati. Ma la loro accelerazione comporta due problemi: a mano a mano che viaggiano lungo le traiettorie curve di un acceleratore circolare, elettroni e positroni perdono troppa energia per radiazione di sincrotrone. Una soluzione sarebbe di accelerare muoni, che sono 200 volte più massicci degli elettroni e perciò risentono di perdite di sincrotrone un miliardo di volte inferiori. Sfortunatamente, i muoni sono instabili e decadono, in media, nell'arco di soli due microsecondi. Laser ad alta intensità potrebbero essere impiegati per accelerare muoni a una velocità molto prossima a quella della luce in una frazione di questo fuggevole tempo di vita. In tal modo si potrebbe anche sfruttare la dilatazione relativistica dei tempi, che, estendendo la vita media del muone proporzionalmente all'energia raggiunta, rende disponibile un intervallo di tempo più ampio. Il beneficio legato a una così pronta accelerazione laser sarebbe ancora maggiore nel caso di particelle come i pioni, che decadono in media in soli 26 nanosecondi.

Un altro nuovo tipo di fisica delle particelle permesso dai laser ultrapotenti è quello del collisore gamma-gamma. La radiazione gamma ha frequenza molto alta, oltre lo spettro dei raggi X. Un fascio laser molto potente che collide con un fascio di elettroni energetici produce un fascio molto sottile di raggi gamma. In pratica si tratta di una diffusione Compton, un processo in cui i fotoni laser fanno rimbalzare via gli elettroni. L'energia dei raggi gamma dipende, per larga parte, dall'energia del fascio di elettroni: un fascio di elettroni da 250 gigaelettronvolt (GeV) spinge i fotoni da circa 1 eV (luce visibile) a circa 200 GeV.

Quando due di questi fasci di raggi gamma collidono, le interazioni risultanti sono ancora più pulite delle collisioni elettrone-positrone o muone–antimuone. Siamo di fronte, per così dire, al processo inverso dell'annichilazione materia-antimateria: una coppia particella-antiparticella è generata da un urto tra fotoni. Solamente con laser ultraintensi, tuttavia, sono disponibili in ciascun impulso abbastanza fotoni per produrre un numero significativo di collisioni gamma-gamma. Nel 1997 i ricercatori dello SLAC hanno realizzato una variante di questo sistema e prodotto coppie elettrone–positrone facendo collidere raggi gamma e fotoni laser. Attualmente, ogni collisore di particelle lineare ha in programma esperimenti gamma-gamma, che completano la ricerca possibile con le usuali collisioni elettrone–positrone.

Diagnosticare e curare il cancro

Generando radiazione molto penetrante come i fasci di particelle o i raggi X, gli acceleratori possono essere usati anche per la diagnosi e la terapia dei tumori. Per un secolo, i raggi X sono stati una pietra miliare della diagnostica. I tubi a raggi X convenzionali accelerano elettroni in un campo elettrico presente tra catodo e anodo. Quando colpiscono l'anodo, gli elettroni sono decelerati violentemente, ed emettono radiazione X. La risoluzione è limitata dalle dimensioni della sorgente di radiazione, in questo caso l'anodo, che ha generalmente uno spessore di circa 100 micrometri. Il più piccolo tumore rivelabile con questo sistema è di circa un millimetro di diametro.

Se focalizzato su un bersaglio metallico appropriato, un laser ultraintenso può produrre raggi X in modo semplice. Gli elettroni accelerati dal fascio arrivano con una energia molto alta alla superficie del metallo. Attraversandone lo spessore, gli elettroni vengono decelerati ed emettono una grande quantità di raggi X. Se il laser è focalizzato su un punto delle dimensioni di pochi micrometri si produce una sorgente di raggi X molto concentrata, che permette la rivelazione di ammassi di cellule cancerose molto piccoli. Ciò consentirebbe di iniziare un trattamento del tumore in un più precoce stadio di sviluppo.

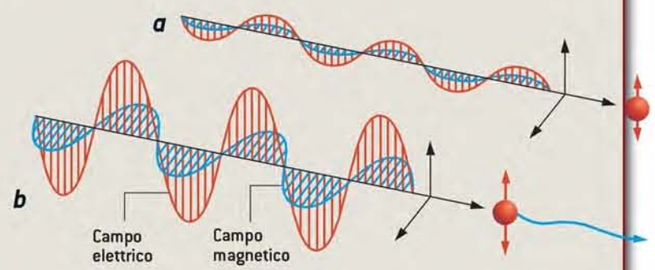
In linea di principio, è possibile ottenere una risoluzione di un micrometro, poco superiore a quella della lunghezza d'onda del laser di eccitazione. Un gruppo di ricerca della Stanford University, dell'Università di Lund in Svezia e del National Institute of Scientific Research del Québec ha già prodotto sistemi a raggi X di questo tipo. La precisione è di grande importanza per la radioterapia: consente di massimizzare la dose rilasciata al tumore minimizzando al contempo il danno per i tessuti sani circostanti. Nel caso di tumori in aree critiche, come il cervello o il midollo spinale, la capacità di depositare l'energia su aree piccole e ben definite è un fattore cruciale per il buon esito dell'intervento. Particelle come protoni e ioni carbonio sono particolarmente adatte a questo scopo.

A differenza di elettroni e di fotoni, particelle così pesanti subiscono diffusioni laterali limitate, e si mantengono in un

Interazioni luce-materia

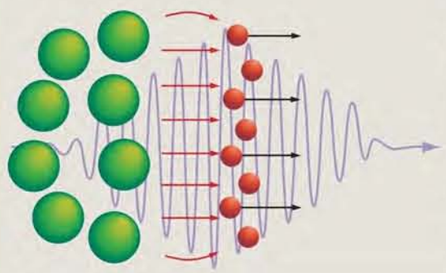
OTTICA RELATIVISTICA

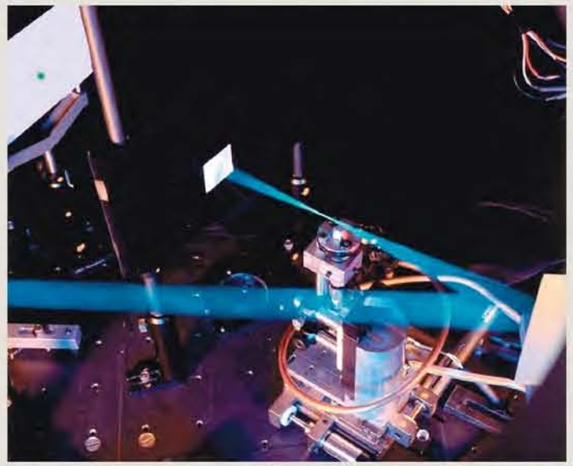
Per la luce di intensità ordinaria (*a*), il campo elettrico della luce (*onde rosse*) fa oscillare gli elettroni a velocità relativamente basse. A intensità molto alte (*b*), gli elettroni oscillano quasi alla velocità della luce e il campo magnetico della luce (*onde blu*) li fa avanzare con un momento molto alto.



ACCELERAZIONE DI CAMPO DI SCIA

La luce ad alta intensità che investe un plasma (*sotto*) spinge gli elettroni a velocità molto alte, lasciando indietro gli ioni (*in verde*) più pesanti. Si produce così un potente campo elettrico (*linee rosse*) tra queste cariche separate. Questa separazione e il campo elettrico associato viaggiano lungo la scia della luce e possono accelerare altre particelle cariche a energia molto alta.





Un impulso laser a intensità ultraelevata (*in blu*) focalizzato su un getto di gas elio per mezzo di uno specchio parabolico accelera elettroni del gas a 60 MeV in un millimetro. Uno schermo fluorescente (*in alto a sinistra*) rivela il fascio di elettroni ad alta energia.

Nina Finkel (illustrazioni); William Pelletier Photo Services, Inc., e Donald Umstadter, cortesia Università del Michigan (fotografia)

fascio molto ben definito. La loro perdita di energia è minima lungo il cammino e avviene per la maggior parte nel tratto finale del loro percorso. Ciò avviene, per una specifica energia iniziale, in uno spessore di tessuto molto ben definito. Di conseguenza, nel caso di tumori profondi questi ioni pesanti consentono di colpire il bersaglio con una accuratezza maggiore rispetto a elettroni e fotoni.

In diversi paesi sono in corso sperimentazioni cliniche che utilizzano fasci di protoni e di ioni carbonio, ma l'elevato costo degli acceleratori di particelle convenzionali rappresenta un ostacolo non indifferente all'uso su larga scala di terapie basate sulle particelle. Lo Heavy Ion Medical Accelerator di Chiba, in Giappone, è costato quasi 300 milioni di dollari e può trattare all'incirca 200 pazienti all'anno, una piccola frazione dei casi che potrebbero beneficiare di questa forma di terapia del cancro.

Attualmente, le energie ioniche degli acceleratori a eccitazione laser sono troppo basse di un fattore 5, e hanno una dispersione di energia eccessiva per un loro impiego medico. Ma se questi due problemi verranno superati, questo tipo di radioterapia sarà realizzabile a costi molto inferiori, e quindi diverrà disponibile per molti più pazienti.

L'impulso di un laser ultraintenso possiede una potenza paragonabile a quella erogata da tutti i generatori di energia del mondo. In futuro si potrà anche andare oltre, e contribuire al fabbisogno mondiale di energia, sfruttando questi laser come componente essenziale degli impianti di potenza a fusione nucleare. Per decenni si è tentato di realizzare la fusione nucleare controllata al fine di generare energia, ma lo sforzo non ha dato i frutti sperati. Un metodo che in anni recenti si è guadagnato i favori di molti è la fusione a confinamento inerziale: capsule di combustibile (miscele di deuterio e trizio, gli isotopi pesanti dell'idrogeno) vengono colpite simultaneamente da tutti i lati da decine o da centinaia di impulsi laser intensi. I laser comprimono e riscaldano le capsule a densità e temperature estreme, in corrispondenza delle quali i nuclei di deuterio e trizio si fondono per formare elio, rilasciando una grande quantità di energia. Il grande laser Nova presso il Livermore è stato uno degli esperimenti principali in questa direzione.

I laser compatti ultraintensi non possono fornire l'energia totale necessaria per la fusione termonucleare; in cooperazione con quelli delle dimensioni di Nova, tuttavia, possono avvicinarci di molto al punto di fattibilità economica e tecnica. Raggiungere le condizioni di innesco della fusione per compressione delle capsule richiede un processo di implosione straordinariamente simmetrico. Anche imperfezioni minime, infatti, possono far fallire il processo. Nella nuova tecnica proposta dai ricercatori del Livermore, i grandi laser fanno ancora il duro lavoro di compressione del combustibile ad alta densità ma non devono raggiungere la completa accensione. In prossimità della condizione di massima densità, un impulso ultracorto di ioni accelerati da un laser CPA compatto colpisce la capsula che implode, giocando il ruolo di una candela di accensione in un motore a scoppio: l'impulso crea un punto incandescente, generando un'onda di fusione che brucia per tutto il resto della capsula. Questa tecnica ridurrebbe la necessità di fusione per sola implosione e incrementerebbe significativamente il rapporto energia prodotta/energia utilizzata.

Alcuni componenti fondamentali della tecnica di accensione veloce sono stati realizzati recentemente dai ricercatori del Rutherford Appleton Laboratory, nello Oxfordshire (Regno Unito), e dell'Università di Osaka, in Giappone. Ma come spesso succede nella ricerca sulla fusione, occorrono ancora parecchi passi per dimostrare che il metodo è economicamente conveniente. Comunque vada, la luce ultraintensa ha un futuro garantito. Oltre ogni sogno di Archimede e Diocle.

Cortesia Lund Laser Center, Svezia

LA RADIOGRAFIA DI UN RATTO mostra la risoluzione che può essere raggiunta utilizzando raggi X generati da un minuscolo punto di un plasma nel fuoco di un laser compatto ultraintenso.

GLI AUTORI

GÉRARD A. MOUROU e DONALD UMSTADTER sono stati tra i fondatori del Center for Ultrafast Optical Science dell'Università del Michigan ad Ann Arbor. Mourou, che è attualmente direttore del Centro, insegna ingegneria elettronica all'Università del Michigan. Umstadter è professore associato di ingegneria nucleare ed elettronica presso quella stessa Università.

BIBLIOGRAFIA

UMSTADTER D., *Terawatt Lasers Produce Faster Electron Acceleration*, in «Laser Focus World», pp. 101-104, febbraio 1996.

MOUROU G.A., BARTY C.P.J. e PERRY M.D., *Ultrahigh-Intensity Lasers: Physics of the Extreme on a Tabletop*, in «Physics Today», 51, n. 1, pp. 22-28, gennaio 1998.

UMSTADTER D., *Review of Physics and Applications of Relativistic Plasmas Driven by Ultra-intense Lasers*, in «Physics of Plasmas», 8, n. 5, pp. 1774-1785, maggio 2001.

High Field Science Research presso l'University of Michigan Center for Utrafast Optical Science: www.eecs.umich.edu./USL-HFS/

Tutti i danni dell' ECSTASY

Dilaga, tra i giovani, il ricorso a derivati amfetaminici a scopo voluttuario, ma il loro uso espone a gravi danni immediati e, probabilmente, ad ancora più pericolosi rischi a lungo termine

di Giorgio Luigi Bronzetti

Le compresse comunemente reperibili sul mercato clandestino a cui generalmente ci si riferisce come a «ecstasy» contengono differenti principi attivi. Quelli presenti in maggior percentuale sono la MDMA (3,4-metilendiossimetamfetamina), che è l'ecstasy propriamente detto e che nel gergo di strada prende anche il nome di XTC e Adam, e la MDEA (3,4-metilendiossietilamfetamina), detta EVE. Anche la MDA (3,4-metilendiossiamfetamina), più nota come *Love Pill* o *Speed for Love* è frequente, anche se in percentuali molto minori in confronto a MDMA e MDEA. Oltre alla composizione, anche l'aspetto delle compresse è molto variabile, per colore, dimensioni e tipo di simbolo impresso su di esse. Spesso il prodotto clandestino circolante è identificato con il nome di Elephant, Fido-Dido, Hammer, Dino, Mercedes, Popeyee e così via.

Lo scopo è sempre lo stesso: creare un gergo non comprensibile alle persone esterne all'ambiente.

L'ecstasy ha una lunga storia, ricca anche di curiosità. Sintetizzato per la prima volta in Germania nel 1912, nei laboratori della Merck che ne depositò il brevetto due anni dopo, trovò la sua prima applicazione durante la prima guerra mondiale per attenuare la fame e la stanchezza delle truppe. La sostanza fu peraltro oggetto di studi sistematici soltanto a partire dai primi anni cinquanta quando, su sollecitazione dell'Esercito degli Stati Uniti, la Michigan University iniziò a valutarne le capacità stimolanti su animali da laboratorio. Nello stesso periodo, peraltro, la US Army ne sperimentava gli effetti sull'uomo fornendola ai Marines dislocati in Corea prima e alle truppe in Vietnam, poi. I dati sperimentali relativi alle ricerche svolte nel 1950 furono resi disponibili solo nel 1963, dopo che fu tolto il segreto militare, e pubblicati nel 1973.

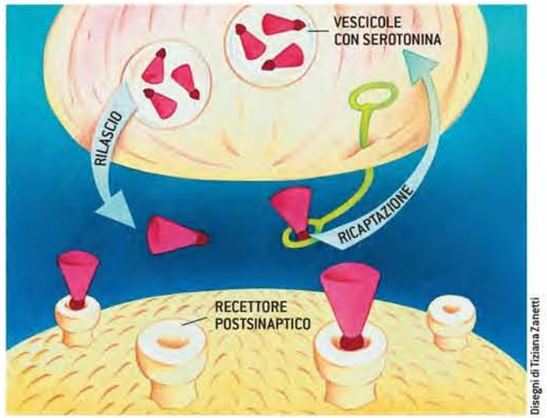
Verso la fine degli anni sessanta si fece strada, diffondendosi dalla California, l'idea che l'ecstasy potesse essere considerata una sostanza «ricreativa» e negli anni settanta fu proposto l'impiego dell'MDMA come sostanza d'appoggio nel trattamento di alcolismo e depressione. A questa molecola fu attribuita la capacità di abbattere le barriere fra medico e paziente, promuovendo l'introspezione, e alcuni arrivarono a proporre l'uso dell'MDMA per scopi terapeutici. Col tempo, però, ci si accorse che, invece che dai presunti benefici, la sua somministrazione era accompagnata da indesiderati effetti collaterali di ordine fisiologico, cosa che ne scoraggiò l'uso medico.

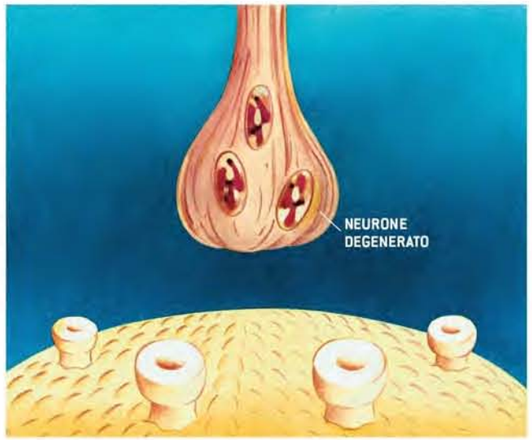
Nel frattempo, tuttavia, la molecola aveva iniziato a circolare come sostanza d'abuso nel Regno Unito, dove fu messa al bando come droga fin dal 1971, per diffondersi poi con rapidità in altri Stati. Nel nostro paese, dove il fenomeno dell'abuso dell'MDMA e MDEA ha assunto dimensioni preoccupanti dopo gli anni ottanta, questi derivati amfetaminici sono stati inseriti nella Tabella I delle sostanze psicotrope e/o stupefacenti (istituita dalla Legge 685 del 22 dicembre 1975) solo con il DM del primo ottobre 1998. In Italia, quindi, sono attualmente perseguiti penalmente produttori, spacciatori e detentori di derivati amfetaminici. Nonostante ciò, com'è noto, la loro diffusione è notevole e in continua crescita. (Nel 1994 la massima diffusione era stata registrata in Toscana, seguita da Lombardia e Veneto, e quindi del Lazio.) Il Consiglio d'Europa stima che, dopo la *Cannabis* e i suoi derivati, l'ecstasy sia la droga più popolare in Europa, specie fra i giovani tra i 15 e i 25 anni. L'uso dell'ecstasy è diffuso, di moda potremmo dire, fra gli assidui frequentatori delle discoteche, e nei ritrovi di massa notturni, noti come *raves*.

In Europa buona parte della produzione di amfetamine e dei loro derivati ha luogo nei Paesi Bassi, dove - nonostante il Governo abbia messo fuori legge la produzione di tali sostanze - numerosi laboratori clandestini sono concentrati nella zona meridionale della regione di Maastricht. Questo primato inizia tuttavia a essere insidiato dai paesi dell'Europa orientale, in particolare dalla Polonia e da Lituania, Repubblica Ceca, Ungheria e Slovacchia. Secondo fonti accreditate, la produzione polacca sarebbe caratterizzata da un livello di purezza molto elevato, del 90 per cento circa; sembra che questa alta qualità sia dovuta al fatto che in quel paese, in seguito al dissolvimento del blocco sovietico, i laboratori di sintesi clandestini sono diventati uno sbocco «professionale» per chimici qualificati.

Dall'euforia alla depressione

L'assunzione di MDMA e MDEA avviene in grande prevalenza per via orale. La somministrazione endovenosa, pure possibile, non è d'uso abituale, sia perché questa modalità induce effetti differenti rispetto a quelli cercati dal consumatore, sia perché l'assorbimento dei principi attivi è veloce anche per

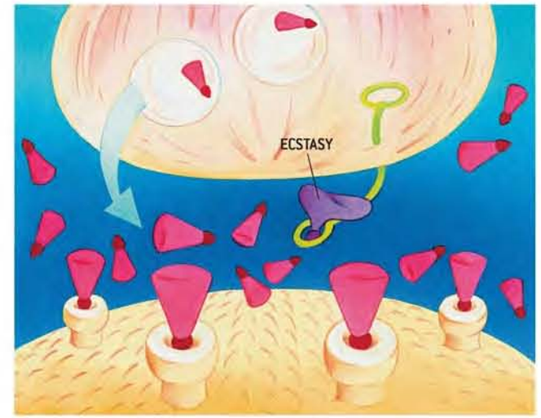




Disegni di Tiziana Zanetti

ingestione. Grazie anche alla loro natura lipofila, questi amfetaminici vengono assorbiti dalla mucosa gastrica e, ancor più, dall'intestino tenue e, nel giro di pochi minuti, iniziano a entrare nel flusso ematico per poi raggiungere il cervello, superando agevolmente la barriera ematoencefalica. Nell'uomo, se l'MDMA viene assunto oralmente il picco plasmatico si raggiunge dopo 2 ore. L'emivita plasmatica è di 6-7 ore. In 72 ore circa il 70 per cento viene eliminato principalmente attraverso le vie urinarie. Gli effetti raggiungono il culmine dopo un'ora dall'assunzione e permangono per 4-8 ore.

A livello del sistema nervoso centrale e periferico i due principi attivi hanno una spiccata azione simpaticomimetica, ossia interferiscono con il sistema noradrenergico, stimolando, per esempio, la frequenza cardiaca, innalzando la pressione sistolica, attivando le ghiandole surrenali. L'esposizione cronica all'ecstasy produce alterazioni sui terminali serotoninergici. L'MDMA, in particolare, sarebbe responsabile dell'inibizione del *transporter* della serotonina creando un deficit della stessa e dei suoi metaboliti. Dato che l'assunzione avviene spesso in contesti in cui il soggetto si sottopone a sforzi fisici prolungati, possono subentrare aritmia e asistolia che talora culminano, in casi gravi, in un collasso cardiovascolare. Rari sono tuttavia i casi di morte per questa causa; la maggior parte dei decessi da ecstasy ha altre cause: la coagulazione intravasale disseminata, legata a una non ben chiarita interazione della sostanza con i fattori ematici che controllano la coagulazione; le crisi di ipertermia, innescate dalla droga e aggravate dallo sforzo fisico e



ECCITATE DA UN IMPULSO ELETTRICO, le terminazioni presinaptiche del neurone rilasciano serotonina, che va ad attivare i recettori situati sul neurone postsinaptico: al normale funzionamento di questo meccanismo (*in alto a sinistra*) corrisponde uno stato d'animo tranquillo e rilassato. L'assunzione di ecstasy aumenta notevolmente il rilascio di serotonina nello spazio sinaptico (*in alto al centro*), il che porta a una maggiore attivazione dei recettori; a questa situazione corrisponde il passaggio a sensazioni di euforia. Quando però l'ecstasy termina il suo effetto, i neuroni - «sovraffaticati» - non sono più in grado di soddisfare neppure il fabbisogno fisiologico di serotonina (*in alto a destra*), determinando uno stato di prostrazione. A lungo andare (*a sinistra in basso*) i neuroni possono degenerare, con strascichi a lungo termine.

IN SINTESI

- Nelle compresse di ecstasy sono presenti in varia misura più principi attivi, in particolare MDMA, MDEA e MDA, tutti derivati amfetaminici.
- Allo stato di benessere e di euforia conseguente all'assunzione di ecstasy segue uno stato di prostrazione e mentale e fisica, dovuta al «sovrasfruttamento» dei neuroni indotto dalla sostanza.
- L'assunzione di ecstasy può essere seguita da effetti indesiderati drammatici che possono arrivare alla morte per coagulazione intravasale disseminata, per crisi di ipertermia o per ictus.
- L'assunzione abituale può indurre degenerazione nei neuroni serotoninergici.
- Gli effetti negativi sono legati anche alla costituzione genetica del soggetto.
- Esperimenti condotti nel laboratorio diretto dall'autore mettono in evidenza che l'MDMA e l'MDEA sono in grado di provocare alterazioni a livello del DNA; dimostrando che l'ecstasy può avere un'azione mutagena e cancerogena, questi studi aprono una linea di ricerca finora pressoché inesplorata.

dall'ambiente surriscaldato e umido delle discoteche; le emorragie cerebrali legate a forti crisi ipertensive.

Gli effetti di ordine stimolatorio generale sono comuni agli altri derivati amfetaminici, ma MDMA e MDEA hanno un'influenza più marcata sulla psiche. Non va infatti dimenticato che la finalità dell'assunzione di ecstasy è «ricreativa» e, in effetti, per quanto riguarda la sfera umorale, si assiste a un forte innalzamento dello stato di benessere che conduce, al culmine, all'euforia. Parimenti, aumenta la soglia dell'attenzione e della vigilanza, tanto che il soggetto mostra facilità di parola e propensione al dialogo, accompagnate da una sensazione di potenza e dall'abolizione della necessità di dormire. Come per altre sostanze, la prima esperienza influisce sulla futura condotta del soggetto: se, per un insieme di circostanze di carattere ambientale, fisiologico e di suscettibilità individuale, questa risulta particolarmente negativa non vi sarà stimolo a reiterare l'assunzione dell'ecstasy; altrimenti, l'effetto verrà cercato nuovamente.

Con il passare del tempo, ma anche in funzione degli stimoli esterni e dello stato d'animo del soggetto, questi effetti si attenuano, ivi compresi quelli sul sistema nervoso. Anzi, l'intensa attività di rilascio a cui sono stati sottoposti i neuroni serotoninergici li porta a una transitoria incapacità di produrre nuove molecole del neurotrasmettitore, la cui presenza a livello sinaptico scende al di sotto dei livelli fisiologici. Le maggiori conseguenze di questo stato di cose sono di ordine psichiatrico, e prendono la forma di depressione e psicosi, la cui durata è proporzionale alla dose assunta e a fattori fisiologici dell'individuo.

Nelle 24 ore successive all'azione stimolante appaiono altri effetti acuti indesiderati, che si manifestano con una ridotta capacità di compiere attività fisiche e mentali, con insicurezza decisionale, inquietudine, insonnia e ansia, che possono anche sfociare in attacchi di panico.

I danni a lungo termine

Sotto il profilo tossicologico la maggior parte dei dati disponibili riguarda i tessuti cerebrali. Da tempo si ipotizza uno spiccato effetto neurotossico conseguente all'uso abituale di ecstasy, un effetto ormai confermato da dati sperimentali. In particolare, le lesioni e la degenerazione tipiche dell'assunzione prolungata di MDEA e MDMA riscontrate negli animali da laboratorio si manifesterebbero anche nell'uomo: nel liquido cerebrospinale di coloro che assumono abitualmente MDMA si nota una diminuzione dei marcatori specifici del sistema serotoninergico, ricalcando la situazione osservata nei primati non umani. Le lesioni, confermate da immagini elaborate alla PET (Positron Emission Tomography) del cervello di babbuino, sono presenti in forma grave a livello della neocorteccia, dello striato e dell'ippocampo e, in misura più lieve, a livello dell'encefalo e dell'ipotalamo.

La causa principale della degenerazione conseguente a somministrazione ripetuta di MDMA e MDEA è un fenomeno di sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (in sigla ROS) in quantità superiore alla capacità riduttiva della cellula. (Le specie reattive dell'ossigeno sono rappresentate, per esem-

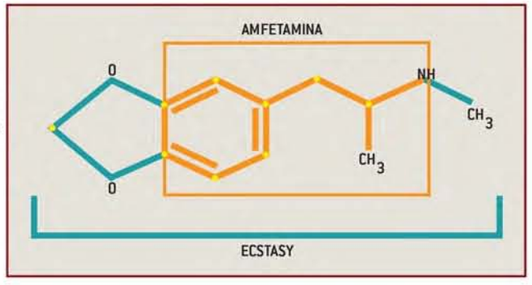
Digital Vision

L'AMBIENTE SURRISCALDATO DELLE DISCOTECHE e lo sforzo fisico dovuto a ore di ballo possono aggravare la situazione di chi sia colpito in maniera rilevante dall'ipertermia dovuta all'assunzione di ecstasy. Buona parte delle pillole reperibili sul mercato è fabbricata da piccoli produttori artigianali (*in alto a destra*).

Schifres Lucas/Corbis Sygma

L'AUTORE

GIORGIO LUIGI BRONZETTI, laureato in biologia e in farmacia, e con un dottorato in genetica, insegna presso la Scuola di specializzazione in tossicologia dell'Università di Bologna. È anche responsabile del Reparto di mutagenesi ed ecotossicità del CNR, a Pisa. È presidente della Commissione ministeriale «Ecstasy e droghe sintetiche». L'interesse della sua ricerca è principalmente rivolto alla valutazione della potenzialità cancerogena e anticancerogena di prodotti di sintesi e naturali con l'utilizzo di sistemi di mutagenesi.



Amfetamine: cosa sono e come agiscono

L'amfetamina è una isoprolamina la cui sintesi risale alla fine degli anni venti e che fu introdotta in terapia medica nel 1936 dopo che ne fu scoperta l'attività farmacologica. Gli effetti sono detti simpaticomimetici perché l'amfetamina produce un'azione del tutto simile a quella che si ottiene stimolando il sistema simpatico.

Alla base dell'azione dell'amfetamina c'è la sua somiglianza strutturale con la noradrenalina: in virtù di ciò essa può usufruire del trasmettitore di membrana per accedere alla terminazione sinaptica. Il massiccio rilascio di neurotrasmettitore è dovuto a un'azione indiretta sulla cellula nervosa.

La struttura chimica dell'amfetamina può essere modificata mediante tre diversi tipi di sostituzione: *a*) sull'anello aromatico; *b*) sulla catena laterale; *c*) sull'azoto (N) amminoterminale. Da queste modificazioni si possono ottenere le amfetamine classiche che mostrano proprietà farmacologiche e tossicologiche correlate al sistema dopamminergico; derivati per sostituzione dell'anello benzenico, che agiscono soprattutto sul sistema serotoninergico; e altri derivati che causano, soprattutto se ciclizzati, anche la degenerazione delle terminazioni serotoninergiche. L'MDMA (solubile in acqua, alcool, cloroformio) presenta il gruppo metilendiossi ($-O-CH_2-O-$), mentre l'MDEA ha il gruppo metildiossietile. La differenza tra le due molecole è di un metile.

pio, dall'ossigeno singoletto e dai radicali liberi, come il radicale ossidrile o l'anione superossido.)

Da quanto emerge dai referti di medicina legale, l'MDMA, l'MDEA e i loro metaboliti si distribuiscono nei vari tessuti dell'organismo. Come abbiamo detto, l'eliminazione dei principi attivi avviene principalmente attraverso le urine, ma va sottolineato che sono i metaboliti, maggiormente solubili in soluzione acquosa, a essere escreti più facilmente dall'organismo. (I principali prodotti di metabolizzazione dell'MDMA sono la 3,4-metilendiossiamfetamina, o MDA; la 3,4-metilenidrossimetamfetamina, o HMMA; la 3-idrossimetilenamfetamina, o HMA; e la 3,4-diidrossimetamfetamina, o DHMA.)

Ciò significa, peraltro, che nei confronti della sensibilità all'effetto tossico dell'ecstasy assume un ruolo fondamentale l'assetto enzimatico (in particolare a livello epatico) proprio del singolo soggetto. È stato infatti provato che l'enzima maggiormente attivo è il citocromo P450 2D6 (CYP2D6) che catalizza la dealchilazione e la demetilazione sull'anello aromatico delle molecole dei principi attivi dell'ecstasy. Ma l'enzima in questione è polimorfico, ossia è presente nella popolazione in più forme, dovute a varianti alleliche del gene *CYP2D6*, che non mostrano tutte la stessa efficienza nel metabolizzare sia l'MDMA sia l'MDEA. Gli individui che possiedono alleli del gene correlati a una buona attività dell'enzima - circa il 90 per cento dei soggetti nella popolazione caucasica - sono detti EM (acronimo dell'inglese *extensive metabolizer*), mentre sono detti PM (*poor metabolizer*) coloro che ne sono privi. È necessario altresì sottolineare che l'attività del citocromo CYP2D6 non è inducibile da alcun tipo di agente chimico o fisico.

Sempre in merito al metabolismo, a parte il citocromo P450, che complessivamente costituisce una famiglia contenente enzimi attivanti e disattivanti, assumono particolare rilievo i chinoni, le specie molecolari chiave. Quando sono coniugati con il glutatione a formare i tioteri, i chinoni si dimostrano molto reattivi a livello del cervello, dove svolgono un ruolo importantissimo nello sviluppo di radicali liberi. Esperimenti *in vivo* confermano il ruolo protettivo dell'azione antiossidante degli enzimi deputati a ridurre la tossicità dei radicali liberi come la superossidodismutasi (SOD).

Come è prevedibile, l'altro organo che risente notevolmente della tossicità dei principi attivi dell'ecstasy è il fegato, dove vengono veicolate e trattenute moltissime sostanze. L'insufficienza epatica e l'epatite indotta da ecstasy sono state dimostrate sperimentalmente nel ratto e sono documentate nell'uomo. Il meccanismo biochimico attraverso il quale l'MDMA e l'MDEA esplicano la loro tossicità sugli epatociti è tuttavia ancora sconosciuto. Un dato comunque è certo: l'assunzione reiterata, come già abbiamo evidenziato nel caso del sistema nervoso, aggrava il rischio degenerativo dei tessuti. A testimonianza dell'elevata tossicità epatica sono stati riportati casi di epatite fulminante di gravità tale da imporre il trapianto dell'organo.

Geni a rischio

Questi sono, in generale, gli effetti indotti dall'assunzione dei principi attivi dell'ecstasy, effetti che, come abbiamo visto, non si possono standardizzare, ma sono in rapporto alle caratteristiche del singolo soggetto e alla sua variabilità fisiologica e genetica. È necessario inoltre sottolineare che - nonostante le conoscenze acquisite, specie sulla neurotossicità e l'epatotossicità, con la sperimentazione e la casistica clinica - il panorama tossicologico è ancora lacunoso. E tuttavia questo panorama è decisamente più dettagliato rispetto a quanto si sa in merito alla genotossicità e alla cancerogenicità dell'ecstasy, un ambito di ricerca rimasto finora pressoché inesplorato.

Nel Laboratorio di mutagenesi ed ecotossicità del CNR di Pisa, di cui sono responsabile, Clara Della Croce, unitamente a Leonardo Caltavuturo e Marco Cini e in collaborazione con Mario Giusiani dell'Istituto di medicina legale dell'Università di Pisa, ha affrontato la problematica della tossicità e della genotossicità dell'ecstasy prendendo in considerazione la predittività cancerogena. Tale ricerca ha costituito anche il tema della tesi di laurea dello studente Dinuccio Dinucci.

L'MDEA e l'MDMA sono stati studiati sul ceppo D7 di *Saccharomyces cerevisiae* e nella linea V79 di cellule di mammifero. Gli esperimenti hanno dimostrato che questi due principi attivi non solo sono altamente tossici, ma provocano anche mutazioni del DNA. La tossicità, come del resto la genotossicità, diventa più marcata nelle cellule di mammifero quando il trattamento è prolungato. I dati mettono in evidenza che le mutazioni indotte da MDMA e MDEA avvengono anche nei gameti, e quindi possono essere trasmesse alla prole. Inoltre, se si considera la stretta relazione esistente tra mutazioni e cancro, si può ipotizzare che tali principi attivi siano altresì potenzialmente cancerogeni.

Studi dei livelli enzimatici confermano inoltre che l'MDMA e l'MDEA riescono a bloccare gli enzimi deputati a catabolizzare il neurotrasmettitore serotonina. Questo fa sì che essi non possano più esplicare il loro compito che, in condizioni normali, consiste nel mantenere le concentrazioni di serotonina entro i parametri fisiologici.

BIBLIOGRAFIA

GESSA G. L., *Ecstasy, meccanismo d'azione e neurotossicità*, in «Medicina delle Tossicodipendenze», febbraio 1994.

SPANO I., *Teorie e forme della devianza e della criminalità*, Editrice Sapere, Padova 1994.

BAGOZZI F., *Generazione in Ecstasy. Droghe, miti e musica della generazione Techno*, Gruppo Abele, Torino 1996.

BRONZETTI G. L. (*relatore*) e DINUCCI D., *Studio tossicologico della 3,4-Metilendiossimetilanfetamina (MDMA) e della 3,4-Metilendiossietilanfetamina (MDEA), principi dell'Ecstasy*. Tesi di laurea. Facoltà di Scienze, Università di Pisa. A.a.1999/2000.

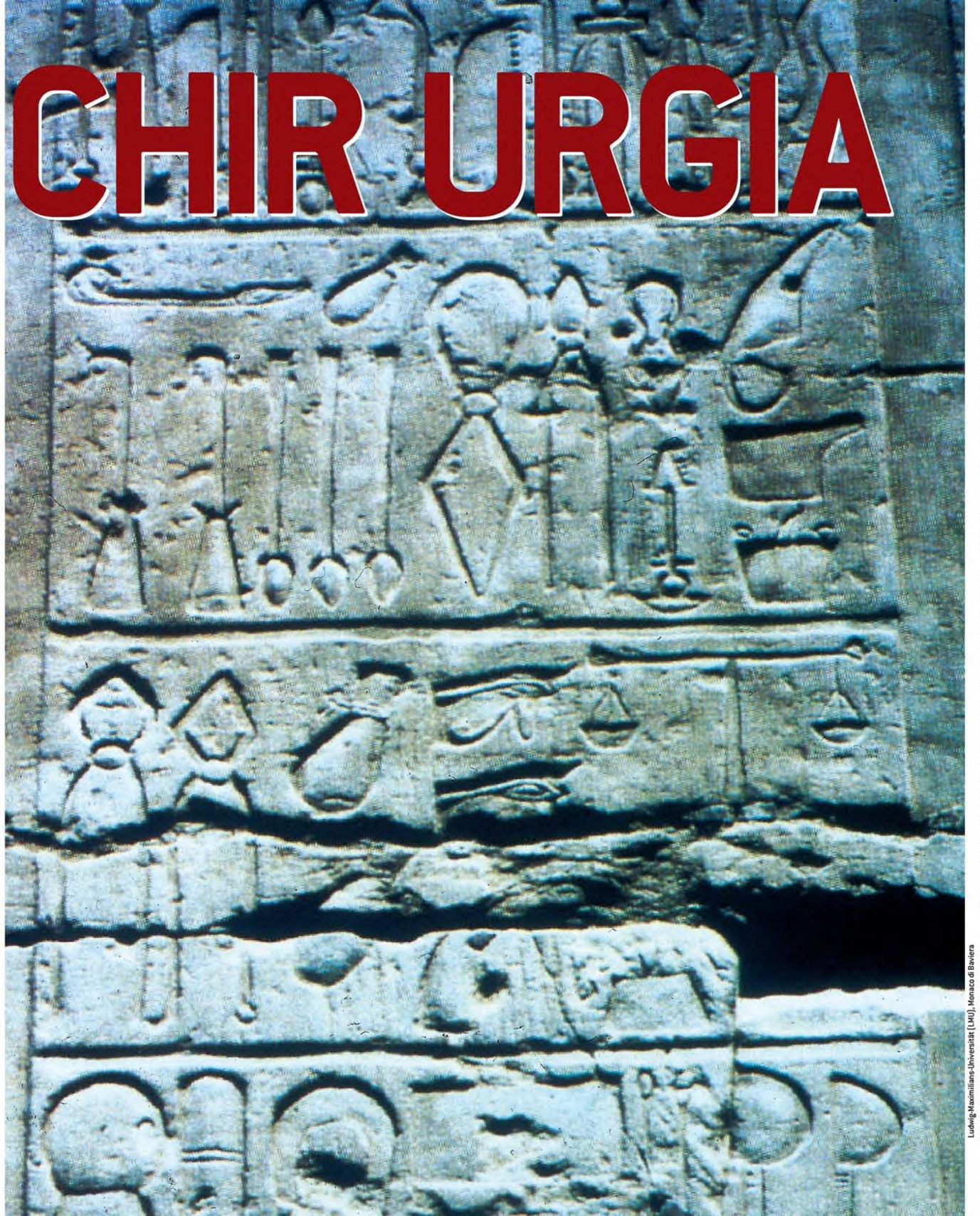
HIBEL B., ANDERSSON B., AHLSTROM S., BALAKIREVA O., BJARNASON T., KOKKEVIA., MORGAN M., *ESPAD Report (1999)*, The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs, Swedish Council for Information, Modin Tryck AB, Stoccolma, dicembre 2000.

di Andreas Nerlich

La CHIRURGIA nell'antico Egitto

Le più recenti ricerche compiute sulle mummie documentano operazioni molto complesse e perfettamente riuscite

All'epoca dei faraoni la medicina era considerata una delle discipline degne di più alta considerazione. Così, quantomeno, riferiscono scrittori e dotti greci fin dall'epoca di Omero, cioè a partire dall'VIII secolo avanti Cristo. Nel quarto canto dell'*Odissea* si legge: «e ognuno è lì medico esperto al di sopra di tutti gli uomini» (*traduzione di Mario Giammarco*). Addirittura i Greci paragonavano il loro dio della medicina, Asclepio, a un mortale egizio, Imhotep, che nel 2600 avanti Cristo fu visir, architetto e astrologo del faraone Zoser, che fece costruire la piramide a gradini di Saqqara. Nella sua stessa terra, due millenni dopo la sua morte, Imhotep veniva venerato come un dio, e i malati si recavano in pellegrinaggio ai suoi templi a Menfi e sull'isola di Philae. Non stupisce quindi che nell'antichità i pazienti ricchi dell'Asia Minore e delle sponde del Mediterraneo risalissero il Nilo per consultare i medici egizi e che molto spesso questi operassero alle corti dei principi stranieri.



Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Monaco di Baviera

LA PIÙ ANTICA RAPPRESENTAZIONE DI STRUMENTI CHIRURGICI EGIZI si trova su un rilievo dell'ambulacro più esterno del tempio di Kom Ombo, circa 45 chilometri a nord di Assuan (l'edificio è dedicato al dio coccodrillo Sobek e a Haroeris, il «venerabile Horus» dalla testa di falco; la sua costruzione si protrasse dal primo secolo avanti Cristo fino ai primi due secoli dopo Cristo). Il rilievo mostra nella fila superiore coltelli, sonde, trapani, una sega e pinzette; nella seconda uncini, tenaglie, vasi. Nella terza si riconoscono pinze, contenitori chiusi da un laccio e una bilancia.

Disponiamo di documenti scritti che raccontano il loro modo di procedere: molti papiri riportano puntuali istruzioni su come trattare diverse malattie (*si veda la finestra a pagina 76*). Sorprendentemente la tecnica chirurgica viene appena descritta, né questa viene citata in altri documenti di fonte greca dello stesso periodo. Lo storico greco Erodoto (circa 490-425 a.C.) scriveva: «Ogni medico tratta solo una malattia... ci sono oculisti, otorini, dentisti, gastroenterologi e specialisti per determinate malattie interne». Ma questo elenco di specializzazioni non annovera nessun chirurgo; di conseguenza non c'è da stupirsi che fino a poco tempo fa gli archeologi dubitassero del fatto che nell'antico Egitto venissero eseguiti interventi rilevanti e programmati. Le nostre ricerche sulle mummie ci hanno invece permesso di individuare chiare prove di un approccio chirurgico empirico e meditato.

Miele sulle ferite

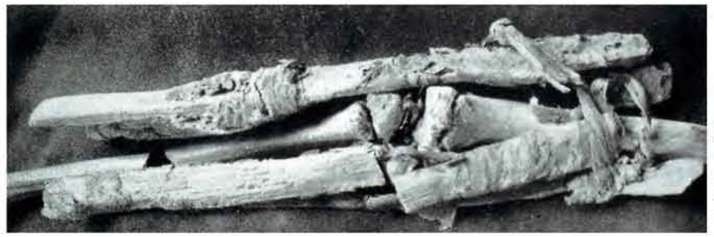
In primo luogo ci occuperemo delle istruzioni chirurgiche riportate negli scritti medici dell'epoca. Partendo dalla testa, il papiro Smith descrive lesioni fino circa a metà del corpo, le loro conseguenze e le relative contromisure. Poiché il passo si interrompe improvvisamente, è probabile che fosse parte di un testo didattico che trattava sistematicamente le ferite dell'organismo umano, dall'alto verso il basso. I consigli - spesso molto chiari, facili da seguire e mettere in pratica - ci colpiscono ancora oggi, tanto più che alcuni richiamano moderne norme di trattamento.

Le istruzioni per una frattura del cranio senza esposizione del cervello suggeriscono un trattamento con una fasciatura a fini contenitivi ed emostatici. Tra le sostanze consigliate a fini terapeutici viene spesso citato il miele, di cui è nota l'azione battericida. Al contrario, un trauma cranico aperto («se vedi pulsare il cervello») viene considerato incurabile.

Il caso numero 36 dell'opera descrive una frattura dell'omero non esposta, cioè senza lacerazioni dei tessuti circostanti -

e la sua steccatura con bacchette di legno.

Lo studioso di anatomia Elliot Smith riscontrò i segni di queste tecniche su due mummie, al Cairo, nel 1908. I pazienti, comunque, non sopravvissero a lungo alle lesioni – una frattura all'omero e una al femore; ciò era intuibile dall'assenza di crescita di callo osseo sulle superfici della frattura. La colorazione che Smith osservò sui tessuti circostanti fu interpretata come residuo ematico, segno del fatto che la frattura si era verificata quando l'individuo era ancora in vita e che non fu inferta al cadavere. Si noti che il caso numero 37 tratta di una frattura simile, ma esposta, che viene classificata come «lesione da non curare»: per molto tempo ancora, fino all'era moderna, fratture di questo genere avrebbero procurato gravi



Tratto da: E. Smith, W. Dawson, *Egyptian Mummies*, Unwin LTD., Londra, 1924

LA STECCATURA DI UNA FRATTURA DELL'OMERO fu scoperta su una mummia, nel 1908, dall'esperto di anatomia Elliot Smith. La fasciatura con stecche di legno doveva aver stabilizzato ottimamente la zona della rottura. Qui a fianco, un foglio del papiro Ebers, il documento di medicina egizia più completo che ci sia pervenuto.

Biblioteca dell'Università di Lipsia

I papiri medici

Dei tre millenni che vanno dall'unificazione del regno d'Egitto fino alla dominazione di Ottaviano è nota solo una dozzina di documenti di contenuto medico, mentre numerosi brevi testi di magia si riferiscono più o meno chiaramente al trattamento delle malattie. I testi medici venivano redatti con un linguaggio comune e scritti in caratteri corsivi ieratici. Passi importanti come i titoli, le dosi dei farmaci e i procedimenti diagnostici venivano evidenziati con inchiostro rosso.

Il più importante trattato, dedicato principalmente alla terapia delle lesioni, è il papiro Smith. Il suo nome deriva dall'americano Edwin Smith, avventuroso commerciante di antichità, che lo ricevette nel 1862 da Mustafa Agha,console britannico a Luxor. Comprende 377 righe sul recto e 92 sul verso; è stato scritto nel 1700 a.C. circa, ma si basa per la maggior parte su testi di 900 anni più antichi. James Henry Breasted, direttore dell'Istituto di orientalistica dell'Università di Chicago, ne pubblicò nel 1930 un facsimile con traslitterazione in geroglifici, introduzione, traduzione inglese, commento e note mediche di Arno B. Luckhardt. Il papiro è attualmente conservato presso l'Accademia delle Scienze di New York.

La raccolta di scritti medici più estesa è il papiro Ebers, lungo più di 20 metri, che finì in possesso di Smith nel 1862. Nel 1872 fu acquisito dall'egittologo tedesco George Ebers per la Biblioteca dell'Università di Lipsia. Tre anni dopo ne venne pubblicato un facsimile con una introduzione e un glossario inglese e latino. Nel testo sono elencati in ordine sparso malattie e lesioni di diverse zone del corpo, diagnosi, prognosi e farmaci, taluni usati anche dagli dei. Da una nota sul retro si può dedurre che il papiro fu scritto durante il regno del faraone Amenofi I, alla fine del XVI secolo a.C.; anche in questo caso però una parte del contenuto potrebbe risalire a un'epoca di gran lunga precedente.

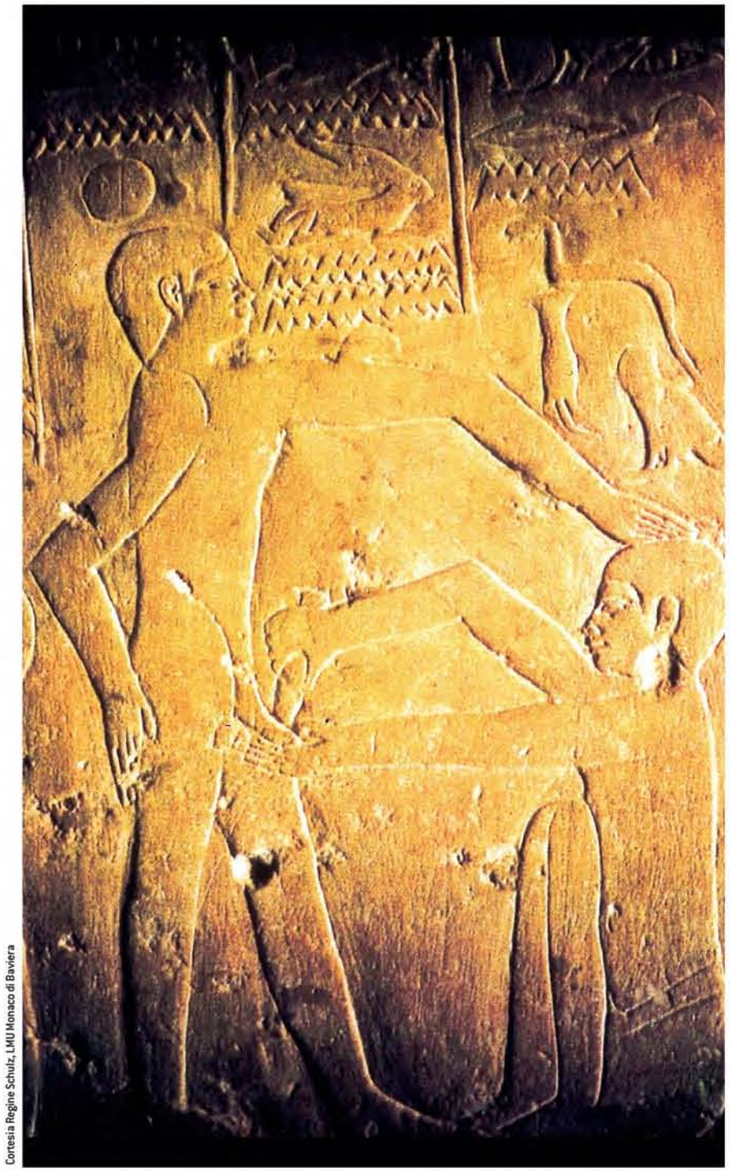
Il papiro di Kahun contiene 34 paragrafi su concepimento, contraccezione, gravidanza, parto e problemi ginecologici. L'opera, del 1810 a.C., fu rinvenuta nel 1889 dall'archeologo inglese Flinders Petrie nell'oasi del Fayum; ora si trova al London University College.

Altri trattati medici sono il papiro Ramesseum V, con ricette contro tensioni muscolari e distorsioni, e il papiro Beatty VI, che parla dei clisteri come rimedio per le malattie del corpo. Altri documenti trattano i morsi dei serpenti, le diagnosi di gravidanza e la previsione della data del parto, ma contengono anche molte ricette cosmetiche, come metodi contro l'incanutimento, le rughe, l'alitosi o contro la caduta dei capelli e persino alcune ricette veterinarie.

setticemie con febbre, causando la morte. Le infezioni batteriche della zona lesa, responsabili del decesso del paziente, erano naturalmente sconosciute ai medici egizi.

Singoli documenti medici forniscono indirettamente altre indicazioni su provvedimenti chirurgici. In particolare il papiro Ebers riporta alcuni esempi di interventi per altre malattie: prescrive di aprire con un coltello chiamato *hemem* i «rigonfiamenti», espressione con cui si indicano ascessi o vesciche. Vi è il dubbio che queste istruzioni si riferissero a gonfiori circoscritti, individuabili in diverse rappresentazioni, che potevano essere tumori.

Nella lista delle indicazioni sugli interventi chirurgici non può mancare la circoncisione, che veniva praticata all'età della pubertà, quindi probabilmente nel contesto dell'iniziazione (quantunque lo storico greco Erodoto riferisca che questa era abitualmente praticata per ragioni igieniche). Nei testi viene citata numerose volte. Un rilievo sulla tomba del medico Ankhmahor, nella necropoli di Saqqara, risalente alla VI Dinastia (2290-2157 a.C.), mostra il procedimento in maniera molto dettagliata. Nella prima scena si può riconoscere un ragazzo con le mani alzate, tenute ferme da un aiutante in piedi dietro di lui; davanti, accovacciato, si vede un sacerdote o un medico (dalle immagini non è possibile dedurlo) che tratta il pene con un oggetto, forse una spugna. Dall'iscrizione, «Strofina con forza, affinché abbia effetto» non è possibile capire se si tratti solo di un procedimento per la pulizia o per l'anestesia locale. Nella seconda scena (*riprodotta nella pagina a fronte*) l'operatore incide con un coltello il prepuzio del giovane. Secondo i recenti ritrovamenti sulle mummie tutti gli egizi



Cortesia Regine Schulz, LMU Monaco di Baviera

INTERVENTO DI CIRCONCISIONE eseguito su un adolescente che, in un'altra scena, viene tenuto fermo da un aiutante, mentre il chirurgo opera accovacciato. Il rilievo decora la tomba del medico Ankhmahor, nella necropoli di Saqqara, risalente alla VI Dinastia (2290-2157 a.C.).

IN SINTESI

- Alcuni papiri riportano notizie sulla pratica della medicina presso la civiltà egizia; scarse sono invece le notizie sulla chirurgia. Per questo motivo, solo le indagini più recenti hanno permesso di fare luce sul livello di perfezionamento di questa disciplina.
- Il papiro Smith elenca alcuni rimedi ortopedici e chirurgici in uso presso gli Egizi: fasciatura per le fratture craniche, steccatura per le fratture non esposte delle ossa lunghe, incisione di ascessi e vesciche.
- L'analisi delle mummie ha portato alla luce altri interventi chirurgici: un'operazione sul cranio di un maschio adulto risalente a circa 3000 anni fa, l'amputazione di un piede di una donna vissuta nella stessa epoca.
- Per quanto riguarda gli interventi odontoiatrici, le prove sono scarse. I fori su una mandibola ritrovata a Saqqara potrebbero essere l'esito di una trapanazione ma anche l'effetto di una rara alterazione spontanea. Inoltre, secondo recenti analisi le protesi dentarie erano applicate *post mortem*.
- Un capitolo importante della medicina egizia è il trattamento del dolore. Nei polmoni di alcune mummie è stato ritrovato tetraidrocannabinolo, sostanza presente in quantità nell'incenso, utilizzato probabilmente come analgesico.

adulti erano circoncisi; l'intervento, sebbene in origine forse motivato da questioni igieniche, non perseguiva obiettivi medici, come per esempio l'eliminazione di una fimosi, ma era un'usanza religiosa, come avviene ancora oggi presso gli Ebrei o i Musulmani.

Alla fine del XIX secolo gli archeologi e i patologi integrarono le poche informazioni provenienti dalle fonti scritte e dalle immagini con ricerche di paleopatologia. Fino alla fine degli anni venti furono analizzate circa 30.000 mummie, senza che fossero riscontrate cicatrici chirurgiche. Ciò indusse gli archeologi a ritenere che nell'antico Egitto venissero effettuati solo interventi chirurgici di lieve entità.

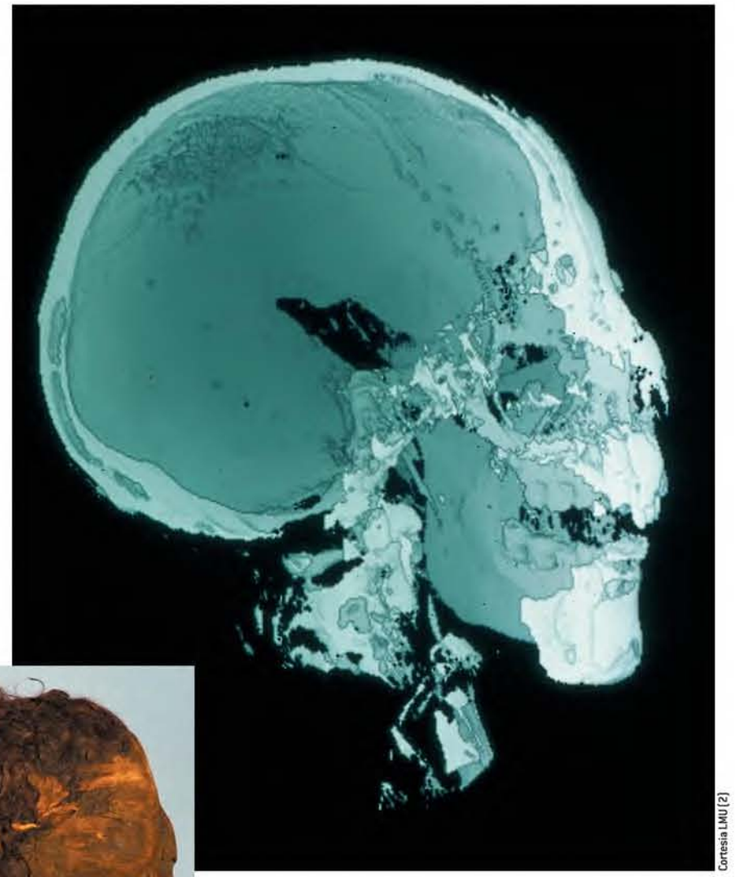
Nuove tecniche, lievi sensazioni

Negli ultimi sette anni il nostro gruppo di studio si è messo alla ricerca di alterazioni patologiche sui resti di mummie e di scheletri di Tebe Ovest. Abbiamo scoperto tracce di alta chirurgia; in questo ambito abbiamo cooperato molto strettamente con l'Istituto di patologia dell'Università di Monaco di Baviera, l'Istituto di egittologia dell'Università di Heidelberg, l'Istituto tedesco di archeologia del Cairo e con l'Egyptian Supreme Council of Antiquities.

La prima prova ci fu fornita dal cranio di una mummia di adulto arrivata dall'Egitto in Germania circa 50 anni fa (purtroppo non disponiamo di altre informazioni). Il metodo di mummificazione faceva supporre che l'uomo fosse morto nella prima metà del III Periodo intermedio (1080-714 a.C.). Sotto le fasce di lino

portammo alla luce uno strato intatto di pelle e di tessuti, assieme a folti capelli. Dopo l'ispezione esterna e il prelevamento di piccoli tamponi di resina che chiudevano naso e orecchie, penetrammo con un endoscopio nel cranio: prima attraverso l'orecchio medio, da entrambi i lati, poi attraverso la cavità nasale e un'apertura nella parte superiore di quest'ultima, grazie alla quale gli imbalsamatori avevano asportato il cervello. Notammo subito che mentre l'insieme degli ossicini dell'apparato uditivo destro era perfettamente conservato, quello di sinistra mancava. Era stato asportato quando l'individuo era ancora in vita o appena dopo la morte, durante la mummificazione? Nella cavità cranica, all'interno dell'osso occipitale, individuammo uno strato piatto e marrone. Materiale simile veniva spesso versato per conservare le cavità corporee; si solidificava mentre il cadavere giaceva coricato sulla schiena. Inoltre un singolare strato piatto e marrone scuro copriva a tappeto una zona della parte sinistra della cavità cranica media.

La tomografia computerizzata (TAC) ci sorprese: scoprimmo sotto la pelle e i tessuti, completamente intatti, gli esiti di un'ampia lesione ovale dell'osso parietale sinistro, appena sopra l'orecchio, probabilmente conseguenti a un trauma importante. Dal margine superiore della frattura cominciava una spaccatura nella calotta cranica al cui bordo si poteva notare una nuova formazione ossea lieve e isolata. L'analisi istologica di un piccolo campione chiarì che la lesione non era stata subito mortale: in alcuni punti era reperibile un pigmento ematico.



Cortesia LMU (2)

TESTA MUMMIFICATA DI UN UOMO, proveniente dalla necropoli di Tebe Ovest, dopo la rimozione delle bende di lino (*a sinistra*). Solo la TAC (*in alto*) lascia intravedere gli esiti di un'ampia lesione ovale nel tessuto intatto. Nonostante l'evoluzione leggermente imbutiforme verso l'interno, i patologi non hanno rinvenuto alcun frammento osseo: segno questo di un intervento chirurgico accuratamente eseguito.

Molto più interessante era la mancanza di frammenti ossei nella zona corrispondente alla lesione. La sedimentazione interna – probabilmente resti delle meningi, intatte sebbene incollate e dure – e la pelle esterna intatta, quindi guarita, indicavano che un medico aveva curato la ferita, tagliato e rimosso il tessuto e in seguito aveva allontanato i frammenti ossei, sicuramente presenti. Gli ossicini dell'apparato uditivo sinistro si dovevano essere mossi dalla loro posizione a causa del trauma. Erano fuoriusciti dalla loro sede dopo la morte, ma prima della mummificazione.

Il nostro secondo caso prese in considerazione un piede mummificato proveniente da un complesso tombale di Tebe Ovest. Il reperto risale alla cosiddetta Età ramesside (1305-1080 avanti Cristo), durante la quale 11 faraoni della XIX e XX Dinastia ebbero questo nome. Questa parte del corpo, peraltro, non consentiva di determinare le caratteristiche dell'individuo, come l'età o il sesso.

Particolare interessante era che la parte anteriore del piede era stata amputata quasi per intero. L'operazione, evidentemente, era riuscita dato che uno strato intatto di pelle e tessuti aveva coperto la parte tagliata e non era possibile riconoscere né una cicatrice né un difetto analogo. Dalle radiografie e dalla TAC risultò che il solo quinto dito era stato conservato e poi si era atrofizzato. Neppure questi esami rivelavano malformazioni o suppurazioni della ferita.

Supponemmo che il paziente fosse sopravvissuto molti mesi, forse anche anni, anche se non potemmo constatare naturali processi riparativi di calcificazione. Non furono riscontrate complicazioni, come una ferita infetta che avrebbe potuto lasciare un rigonfiamento cicatriziale o un'esostosi. Sulle ragioni dell'amputazione si potevano solo fare delle ipotesi: la più probabile era una causa traumatica. In realtà, dall'esame del restante scheletro del piede non venivano indicazioni in tal senso, ma neppure indizi tali da far pensare a gravi problemi, come disturbi circolatori o un'infezione non guarita.

A una operazione simile, anche se non così impegnativa, fu sottoposta una donna che morì all'età di circa cinquant'anni. La sua mummia, in pessime condizioni (sicuramente per opera di predatori di tombe), presentava fasciature con bende di lino sui piedi, sul polpaccio destro e su entrambe le cosce, il tutto ricoperto da un balsamo resinoso. Tra le strisce di stoffa del piede destro notammo con stupore un corpo estraneo: si trattava di una protesi di legno intagliata accuratamente, che evidentemente sostituiva da molto tempo l'alluce amputato.

Pelle illesa e tessuti ricoprivano il troncone, che in origine partecipava a formare l'articolazione del dito; la ferita era priva di difetti di guarigione. Dalla radiografia si poté riconoscere inoltre un rigonfiamento, esito della guarigione del primo osso metatarsale: questo rigonfiamento e le tracce dell'uso nella parte inferiore del piede provavano che l'operazione era stata eseguita alcuni anni prima della morte. Anche in questo caso ai chirurghi dell'antico Egitto non solo era riuscita un'amputazione, ma avevano addirittura ottenuto che la ferita guarisse senza alcuna complicanza.

Tutto ciò era al di sopra delle nostre aspettative. Durante successive analisi riconoscemmo, dalle radiografie e dalle TAC, calcificazioni sia dell'aorta toracica, della quale si era conservato un segmento di circa 12 centimetri, sia delle piccole arterie del piede. Probabilmente l'aterosclerosi aveva danneggiato a tal punto la circolazione sanguigna dell'alluce che questo, diventato necrotico, fu amputato per salvare la vita alla paziente. In questo caso il rischio connesso a un'amputazione fu ancora più alto, in quanto notoriamente l'aterosclerosi ostacola la guarigione delle ferite. Sia l'intervento, conclusosi con successo, sia l'abile adattamento della protesi dimostrano con quanta attenzione fosse stata programmata e condotta l'operazione.

Incenso contro il dolore

Nell'antico Egitto, proprio come oggi, trovava vasta applicazione l'equivalente dell'attuale chirurgia odontoiatrica. La dentatura dei popoli dell'antichità era messa a dura prova dai granelli di minerali presenti nella farina, residui delle pietre con cui si macinavano i cereali. Inoltre, nella stretta striscia di terra coltivata lungo il Nilo, arrivavano polvere e sabbia molto fine, che il vento occidentale portava dal Deserto libico e il vento orientale da quello arabo. Spesso le particelle sotti-

La medicina ai tempi dei faraoni

La medicina era una disciplina molto sviluppata nell'ambito della cultura alta egizia. Molti particolari attinenti al trattamento di malati e feriti sono rimasti ancora oscuri, nonostante l'intensa ricerca.

La nostra comprensione è resa ancora più difficile dalla mentalità dei medici Egizi, a noi estranea: da un lato questi usavano molte piante curative (nelle fonti scritte sono elencati più di 700 medicamenti, la cui composizione finora è stata identificata solo in minima parte); dall'altro lato avevano scarse conoscenze dell'anatomia e delle funzioni del corpo umano, nonostante i cadaveri fossero sezionati a migliaia prima della mummificazione e gli organi interni venissero asportati. Il cuore veniva considerato sede del pensiero e dei sentimenti, e centro di un sistema di vasi che oltre a rifornire tutte le parti del corpo con sangue, acqua e aria trasportava lacrime, urina e sperma; durante la mummificazione veniva asportato raramente. Caratteristica era la mescolanza di procedimenti dimostrati empiricamente, in parte giustificati dal punto di vista scientifico, e di altri mistico-religiosi, basati sull'interpretazione dei sogni o sull'uso di formule magiche, amuleti e di molte sostanze. (Lo sterco di coccodrillo, per esempio, era usato come contraccettivo.) La causa dei dolori che noi conosciamo come infezioni da germi patogeni, era ascritta a «uomini e donne malintenzionati, vivi o morti», come si legge nel papiro Smith. «Sgorga fuori, tu raffreddore che distruggi le ossa, demolisci il cranio, colpisci il cervello e rendi malate le sette aperture della testa», dice una formula di scongiuro del papiro Ebers. Tuttavia le pratiche magiche sembrano aver preso piede solo nel Nuovo Regno, cioè dal 1550 a.C. circa.

In ogni caso in alcuni papiri sono descritte anche molte diagnosi e terapie, che dimostrano un moderno livello di conoscenza: olio di ricino come purgante, fumigazioni con incenso per mitigare il dolore o radici di melograno contro i vermi parassitari. Queste sostanze attive vengono usate ancora oggi.

Ragionevolmente per la cecità notturna, che può esser causata dalla mancanza di vitamina A, veniva prescritto fegato animale; per il mal di testa un impacco umido; per la tosse latte e miele; per la stitichezza un clistere; per una slogatura una fasciatura e massaggi quotidiani.

Erodoto era stupito della generale esigenza di pulizia; secondo i suoi scritti i sacerdoti facevano il bagno due volte di giorno e due volte di notte; e ogni tre giorni non solo si rasavano la testa, ma anche tutto il corpo, «affinché né un pidocchio né qualsiasi altro insetto immondo si potesse annidare in loro».

Cortesia LMU

SAKHMET DALLA TESTA DI LEONE, moglie di Ptah, il dio principale della città di Menfi, era la dea protettrice delle arti mediche. I suoi attributi - da un lato sangue, morte e distruzione, dall'altro la forza guaritrice - furono spesso associati a misure chirurgiche.

li limavano così profondamente lo smalto dei denti e le radici che alla fine il canale dentario rimaneva aperto e vi si potevano annidare i batteri. Anche i faraoni e le persone di alto lignaggio soffrivano di dolorosi ascessi dentali e di altri problemi all'apparato masticatore, come si scoprì attraverso una serie di radiografie eseguite sulle mummie del Museo egizio del Cairo.

Si è discusso molto sulle cure dentistiche che potevano venire eseguite senza che un'opinione chiara prevalesse. Noi stessi non abbiamo trovato alcuna prova d'intervento di chirurgia odontoiatrica, ma vogliamo menzionare una mandibola - proveniente da Saqqara e datata al Nuovo Regno (1554 o 1551 – 1080 a.C.) che presentava, in corrispondenza di un probabile ascesso, due fori paralleli e circoscritti, forse risultato di una trapanazione mirata. Gli scettici credono che si tratti di una rara alterazione creatasi spontaneamente, poiché le analisi approfondite su circa 1000 crani di mummie che presentavano segni di ascessi dentari non hanno dato risultati analoghi.

I più forti e discussi indizi di azioni chirurgiche sui denti sono molto antichi. Proprio su una mummia proveniente da Saqqara l'egittologo austriaco Hermann Junker scoprì due molari rinforzati con filo d'oro. Un ritrovamento molto simile compiuto nel 1952 da Shafik Farid rafforzò l'opinione che i dentisti dell'antico Egitto avessero creato protesi di questo tipo per rimediare ai denti mancanti. Al contrario fu notato che i denti finti non mostravano assolutamente traccia d'uso, quindi probabilmente venivano inseriti dopo la morte, per rendere completo il cadavere.

Le operazioni costituivano solo una parte dell'arte chirurgica. Oltre a queste vi erano terapie che lenivano i dolori dell'intervento e favorivano la guarigione. Fino a 150 anni fa operazioni difficili come le amputazioni o l'asportazione di calcoli della vescica si effettuavano senza anestesia e in generale senza trattamenti per lenire il dolore: il buon chirurgo, di conseguenza, doveva essere soprattutto abile e molto veloce. Qualche paziente moriva comunque, a causa delle complicazioni circolatorie che si manifestavano come conseguenza dei dolori insopportabili.

I medici egizi avevano scoperto molto presto l'effetto lenitivo del dolore posseduto da alcune piante e dai princìpi attivi delle sostanze in esse contenute. In particolare sembra dimostrato che l'incenso, come l'hashish, contiene rilevanti quantità di tetraidrocannabinolo; il suo effetto euforizzante aiutava anche nel trattamento del dolore. Già nel terzo millennio a.C. molte navi commerciali trasportavano grosse quantità di questa gommoresina, usata nei templi di culto, dalla regione chiamata Punt (citata in molte iscrizioni, si trovava probabilmente sul Mar Rosso meridionale, sotto la costa dell'odierna Eritrea). La regina Hatshepsut (che regnò dal 1490 al 1468 a.C.) e il faraone Ramsete III (1193-1162 a.C.) importarono addirittura piante di incenso, ma la coltivazione non ebbe successo.

L'uso di questa gommoresina per la cura di numerose malattie è attestato da iscrizioni che illustrano scene di fumigazione, dall'altro attraverso ricerche biochimiche sulle mummie effettuate in tempi più recenti, come anche noi abbiamo constatato. Per esempio, abbiamo trovato tracce di tetraidrocannabinolo nei polmoni di una mummia, quindi la sostanza era stata respirata quando il soggetto era ancora in vita. Non è chiaro se siano stati usati altri analgesici, benché piante e capsule di papavero siano state trovate nel corredo funebre di una tomba. In ogni caso sembra probabile che i medici antichi conoscessero bene le sostanze psicoattive che aiutavano a lenire i dolori semplificando gli interventi chirurgici.

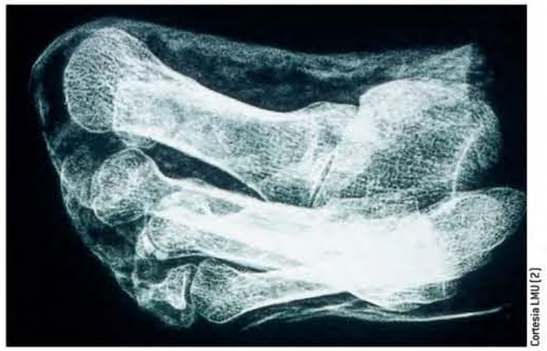
Il papiro Smith tratta per esempio del trattamento delle ferite. Oltre al fatto che le fratture dovevano essere ricomposte lungo l'asse corretto, vengono citati diversi tipi di bendaggi. Oltre alla fissazione delle fratture con stecche di legno, già citata, si consiglia di utilizzare carne cruda, come prima copertura della ferita. Un elemento importante e molto usato nella composizione degli unguenti per le ferite era poi il miele, la cui azione adesiva, disinfettante e leggermente antibiotica era provvidenziale.

Per esempio, nel caso 27 di questo papiro si legge: «Se visiti un uomo con una ferita aperta sul mento, che arriva fino all'osso, devi palpare la sua ferita; se trovi che le ossa sono rimaste sane, allora devi dire: "Chi ha una ferita aperta nel mento, che arriva fino all'osso, ha una malattia che si può curare". Poi devi mettere due fasciature a ogni lesione: devi medicarlo con carne fresca il primo giorno, poi ogni giorno trattare la ferita con grasso, miele e fibre, affinché guarisca». Con un simile procedimento è possibile ottenere anche la guarigione di ferite da operazioni, come mostrano in particolare i casi di amputazione da noi scoperti.

Secondo la nostra opinione i medici egizi erano in grado di condurre con successo interventi chirurgici di una certa gravità; la scarsità di conferme definitive in questo senso può derivare dal fatto che mummie e resti umani non sono stati finora analizzati in maniera sufficientemente scrupolosa. Ciò è reso ancora più difficile dalla cattiva conservazione delle parti molli del corpo, poiché le sostanze utilizzate per l'imbalsamazione modificavano in maniera rilevante la pelle e i tessuti. Inoltre le ferite dovevano essere spesso guarite così perfettamente che le cicatrici - come per entrambi i monconi delle amputazioni da noi studiati - risultano difficili da riconoscere.

L'AUTORE

ANDREAS NERLICH dirige l'Istituto di patologia all'Ospedale di Monaco di Baviera, Bogenhausen. Lo studio delle mummie è uno dei punti chiave della sua ricerca.

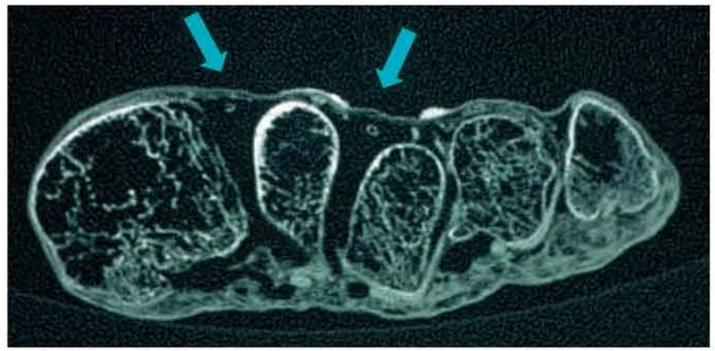


Cortesia LMU (2)

QUESTO PIEDE EBBE LE DITA AMPUTATE in corrispondenza delle articolazioni metatarso-falangee. La ferita postoperatoria guarì, senza lasciare cicatrici evidenti. La radiografia mostra un frammento osseo dell'ultimo dito; probabilmente durante l'intervento fu dimenticato in quanto si trattava di un ossicino in posizione periferica.

Cortesia LMU (3)

L'ALLUCE AMPUTATO A QUESTO PIEDE DESTRO venne sostituito con una protesi in legno (*a sinistra*). La paziente sopravvisse, come mostra la ricrescita arrotondata del primo osso metatarsale. La TAC del piede rivela che la calcificazione dei vasi sanguigni (*in bianco*) avrebbe condotto la donna alla morte per cancrena se non fosse stata eseguita l'operazione.



BIBLIOGRAFIA

WESTENDORF W., *Erwachen der Heilkunst. Die Medizin im alten Ägypten*, Artemis e Winkler, Zurigo, 1992.
STROUHAL EUGEN, *Vivere ai tempi dei faraoni*, De Agostini, 1993.
NERLICH A. e altri, *Ancient Egyptian Prosthesis of the Big Toe*, in «Lancet», 356, p. 2176, 2000.
NUNN J. F., *Ancient Egyptian Medicine*, British Museum Press, 1996.

TRA STELLE E FILOSOFIA
In *vacanza*
con i grandi protagonisti
della cultura
ad Anterselva - Dolomiti

dal 27 luglio al 3 agosto
Le *Vacances* dell'Astronomia
L'evoluzione della Cosmologia da Galileo a BOOMERanG
con
Paolo de Bernardis
docente di Laboratorio di Astrofisica all'Università "La Sapienza" di Roma e responsabile in Italia del progetto BOOMERanG. Il progetto, nato dalla collaborazione di centri di ricerca americani, canadesi, italiani e inglesi, ha fornito un'immagine del cosmo a soli 300 mila anni dal Big Bang! Strabilianti i risultati delle analisi dei dati raccolti.

Le *Vacances* della Filosofia
dal 20 al 27 luglio
La Fenomenologia e il destino della civiltà occidentale
con
Carlo Sini
ordinario di Filosofia teoretica all'Università di Milano, accademico dei Lincei

dal 13 al 20 luglio
Le *Vacances* della Filosofia
La scienza della mente tra India ed Europa
con
Mauro Bergonzi
docente di Religioni e Filosofie dell'India all'Istituto Universitario di Napoli

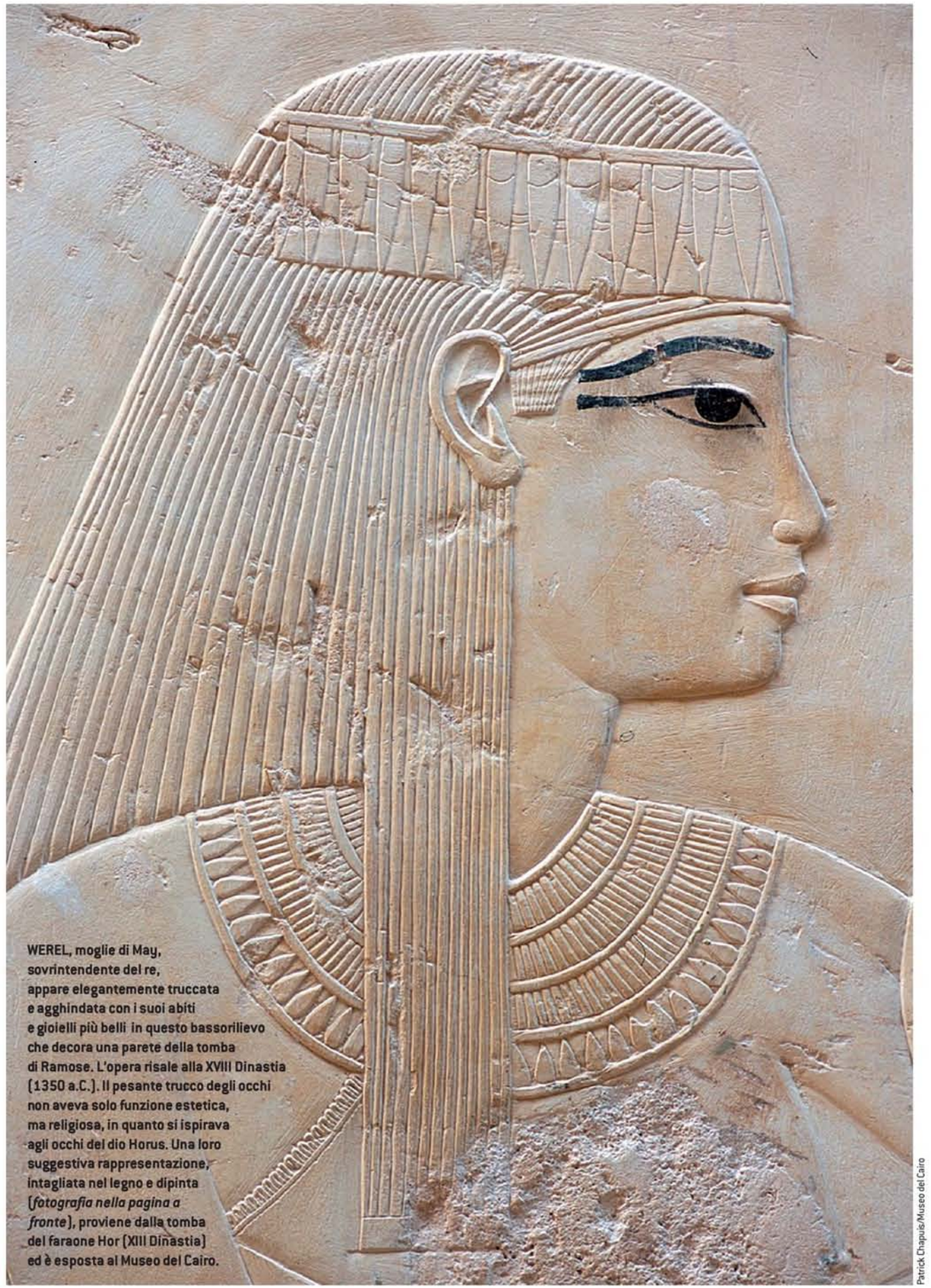
Vacances de l'Esprit
8° anno

Per informazioni e iscrizioni:
Associazione A.S.I.A. - Bologna
assasia@iperbole.bologna.it
www.assasia.net - Tel. 051225588

I segreti della COSMESI egizia

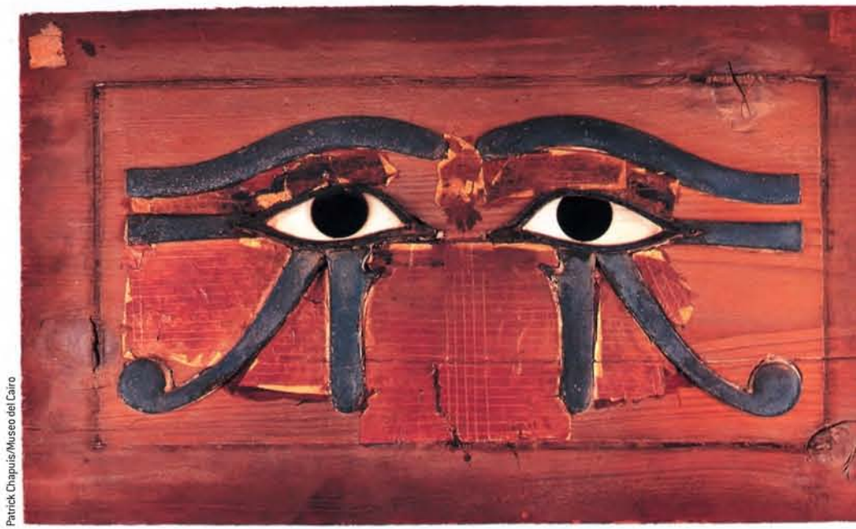
di Daniela Condorelli

Una recente ricerca condotta da egittologi, archeobotanici, chimici, dermatologi e creatori di profumi ha rivelato che già più di 4000 anni fa esistevano tecniche di preparazione complesse e raffinate



WEREL, moglie di May, sovrintendente del re, appare elegantemente truccata e agghindata con i suoi abiti e gioielli più belli in questo bassorilievo che decora una parete della tomba di Ramose. L'opera risale alla XVIII Dinastia (1350 a.C.). Il pesante trucco degli occhi non aveva solo funzione estetica, ma religiosa, in quanto si ispirava agli occhi del dio Horus. Una loro suggestiva rappresentazione, intagliata nel legno e dipinta (*fotografia nella pagina a fronte*), proviene dalla tomba del faraone Hor (XIII Dinastia) ed è esposta al Museo del Cairo.

Patrick Chapuis/Museo del Cairo



Patrick Chapuis/Museo del Cairo

I cosmetici nell'antico Egitto avevano una profonda valenza religiosa non solo perché erano impiegati nelle cerimonie di purificazione e nella mummificazione, ma anche perché, come narra la leggenda, servivano a «ridare la vista al dio Horus». Si narra che nella lotta con Seth, dio delle forze del male, Horus, figlio di Iside e Osiride, perse un occhio. Gli occhi di Horus rappresentavano il ciclo vitale del Sole e della Luna, della notte e del giorno, della luce e delle tenebre. «È proprio per ridare a Horus l'occhio perduto e quindi ritrovare l'equilibrio universale - spiega l'egittologa Jihane Zaki, docente all'Università del Cairo - che veniva usato lo stibio (in arabo «*kohl*»). L'occhio nero con un lungo prolungamento a forma di goccia che

si trova raffigurato su numerosi sarcofagi è, infatti, l'occhio di Horus, simbolo dell'integrità, della salute e della salvezza. Spesso Horus era rappresentato anche in forma di falco, animale dall'occhio cerchiato di nero che ha ispirato l'iconografia del dio.

«Ma nel mito di Horus ricorrono altre sostanze oltre al kohl: unguenti, oli e cosmetici venivano portati dal sacerdote al cospetto del dio per rigenerarlo, ridargli forza e vigore. Dall'unzione dipendeva infatti la vitalità, la forza del dio» continua Zaki. Gli stessi sette oli sacri si ritrovano nei riti dell'imbalsamazione.

Christian Décamps/Museo del Cairo

Una sapienza che ha 4000 anni

Materie prime e ingredienti di cosmetici e profumi, attrezzi, vasi di ogni foggia e materiale, flaconi di oli profumati, cucchiai per lo stibio o la malachite, specchi, pettini... L'abbondanza di reperti attinenti al mondo della cosmetica, esposti nei musei, sottolinea l'importanza di questi prodotti fin dall'Antico Regno (2700-2200 a.C.), quando la paletta del trucco accompagnava i defunti nell'Aldilà. Ma l'importanza della cosmesi si protrae nei secoli: nel Nuovo Regno (1552-1080 a.C), la regina Hatshepsut organizzava spedizioni nella «Terra di Punt» (forse l'attuale Yemen o la costa somala) per trovare ebano, avorio, ma anche incenso e resine per la sua toeletta. E belletto e profumi non erano ricercati solo alla corte dei faraoni, ma anche tra il popolo, come testimonia un *ostrakon* ritrovato a Deir el Medineh, il villaggio dei costruttori delle tombe della Valle dei Re, in cui un anziano chiede al figlio di portargli galena e miele per i suoi occhi.

Christian Décamps/Museo del Cairo

È da questa «pervasività» della cosmetica nella storia e nella cultura egizia che è nato l'interesse dei ricercatori per comprendere modi, strumenti, tecniche e valenze di quest'arte millenaria. Il passaggio dall'idea di una possibile ricerca alla sua realizzazione è iniziato nel 1995, quando il Centre de recherche et de restauration des musées de France (C2RMF) ha deciso di sfruttare il patrimonio di conoscenze specifiche dei ricercatori de L'Oréal, la società che tempo fa aveva già condotto alcune analisi sui capelli della mummia di Ramesse II per il Musée de l'Homme di Parigi. Ha così preso il via una ricerca complessa e affascinante - coordinata dal chimico Philippe Walter, dell'Istituto di biologia molecolare e cellulare del CNRS a Strasburgo - che ha coinvolto egittologi, archeobotanici, chimici, dermatologi e... creatori di profumi.

Il trucco del faraone visto da un chimico

«La prima indagine, pubblicata su "Nature" nel 1999 - spiega Walter - ha riguardato 49 campioni: vasetti in pietra (alabastro, ematite, marmo), ceramica, legno e giunco, conservati al Museo del Louvre. I piccoli vasi contenevano unguenti e profumi.» Per identificare in modo non distruttivo la presenza, la quantità e la composizione di questo materiale, sono state utilizzate sofisticate tecniche analitiche, fra cui per esempio la diffrattometria a raggi X con identificazione di fase. Si è così appurato che lo stato di conservazione di sostanze che datano tra il 2000 e il 1200 a.C. è ancora ottimo. Contrariamente ai reperti dell'epoca greco-romana, infatti, questi vasi, ben sigillati e conservati sotto la sabbia, non hanno subito infiltrazioni di terra o acqua.

Un primo studio al microscopio ottico aveva dimostrato che i granuli dei minerali presentano taglie e forme diverse, suggerendo modalità di preparazione differenti. L'esame al microscopio elettronico a scansione ha poi permesso di identificare i principali ingredienti dei cosmetici. In tre quarti dei campioni sono stati trovati derivati del piombo come la galena nera (solfuro di piombo, PbS) e la cerussite bianca (carbonato di piombo, $PbCO_3$).

Museo del Cairo

IN SINTESI

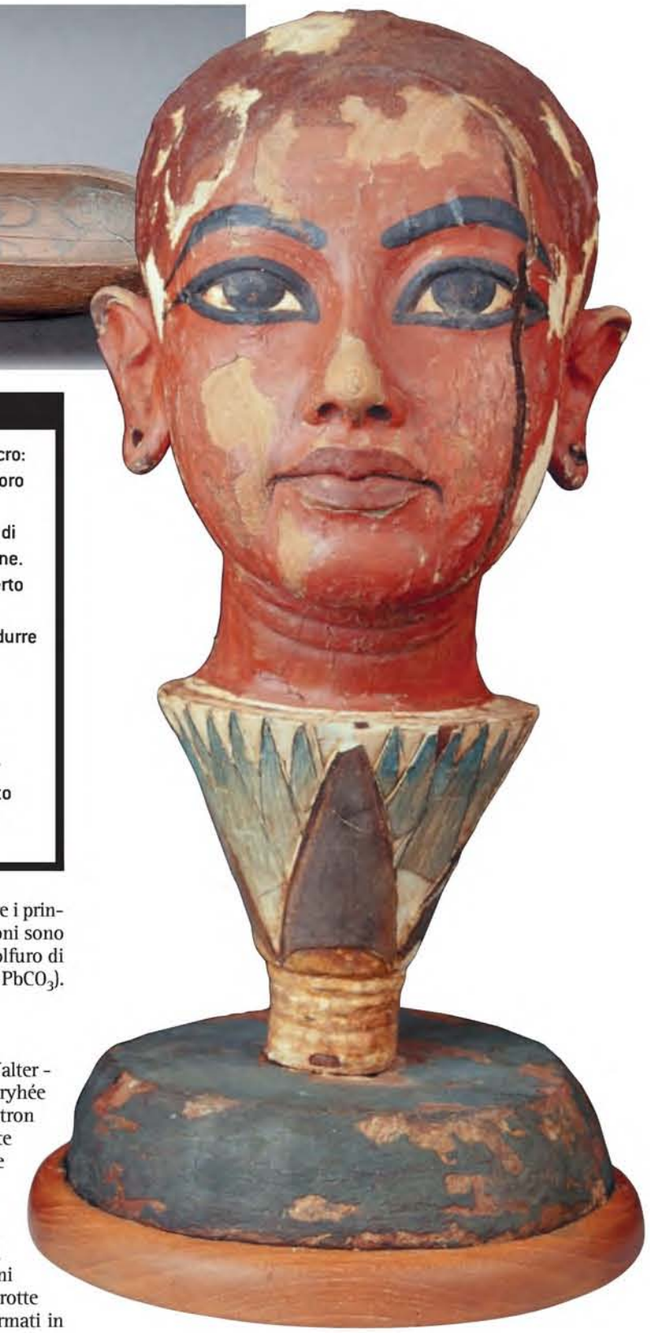
- Per gli antichi Egizi i cosmetici avevano un carattere sacro: servivano a dare forza e salute in vita e nell'Aldilà. Questa loro caratteristica li ha fatti ritrovare in grande quantità nelle sepolture, consentendo a un gruppo di ricercatori francesi di progettare un'indagine approfondita sulla loro composizione.
- Utilizzando raffinate tecniche d'indagine si è così scoperto che i preparatori egizi avevano conoscenze empiriche, ma approfondite dei processi chimici che consentivano di produrre sali e ossidi di metalli per un trucco non solo estetico, ma dotato di proprietà terapeutiche.
- Studiando antichi documenti è stata anche ricostruita la ricetta di un antico profumo, il *kyphi*, costituito da 16 ingredienti. Esso veniva usato da sacerdoti e terapeuti per le sue proprietà ipnotiche e rilassanti, ma ha ora dimostrato di possedere qualità paragonabili a quelle dei più moderni, pregiati profumi.

La scoperta di prodotti di sintesi

«Un successivo studio più approfondito - continua Walter - si è avvalso della collaborazione dell'équipe di Eric Dooryhée dei Laboratori di cristallografia della European Synchrotron Radiation Facility di Grenoble, dove sono state eseguite analisi complementari utilizzando come sorgente la luce di sincrotrone. È stato così possibile individuare quantità considerevoli di laurionite (PbOHCl) e fosfogenite ($Pb_2Cl_2CO_3$), due composti molto rari che si producono in natura quando il piombo viene a contatto con acqua contenente cloro. Questo accade però solo in condizioni particolari. È stato osservato, per esempio, in alcune grotte greche, dove alcuni derivati del piombo si sono trasformati in questi composti grazie all'incessante sciabordio dell'acqua di mare: un evento troppo raro per spiegare la presenza di questi composti nei cosmetici in oltre otto secoli di storia.»

Sembra dunque che gli antichi Egizi avessero una conoscenza perlomeno empirica di ciò che creavano attraverso processi che non potevano essere casuali.

Negli scritti del naturalista latino Plinio il Vecchio è stata ritrovata una descrizione dettagliata della sofisticata procedura di



CUCCHIAIO PER IL FARD a forma di nuotatrice, della XVIII Dinastia (*in alto*); a sinistra nella pagina a fronte, elegante paletta in pietra per ridurre in polvere galena, malachite e ocra, risalente all'epoca di Nagada (circa 3000 a.C.). Sotto di essa, cofanetto in legno con otto balsamari in cui è rimasta parte del contenuto (XIII Dinastia). La scultura in legno stuccato e dipinto rappresenta la testa del giovane faraone Tutankhamon. Risale alla fine della XVIII Dinastia e proviene dalla Valle dei Re.

Patrick Chapuis/Museo del Cairo

Patrick Chapuis/Museo del Cairo

LA RADIOGRAFIA DI UN VASETTO IN CALCITE per belletti consente di vedere al suo interno la parte del prodotto a base di piombo che si è conservata (*in bianco*). In basso un frammento di un dipinto che decora la tomba di Nakht (XVIII Dinastia). Le belle fanciulle in abiti succinti, ma con ricche acconciature e perfettamente truccate, hanno in testa il caratteristico «cono di profumo» e suonano due strumenti a corda.

sintesi chimica dei cloruri di piombo. In questi testi, che risalgono al I secolo d.C., è spiegato come «la schiuma d'argento purificata» (l'ossido di piombo) venisse ridotta in polvere e miscelata con acqua e sale (talvolta con natron, un carbonato di sodio usato per la mummificazione) e poi filtrata.

Seguendo queste ricette è stato possibile ricostruire in laboratorio i processi usati dagli Egizi. Si suppone che essi riscaldassero la galena per ottenere ossido di piombo. Questo veniva poi finemente macinato, mescolato al sale e diluito nell'acqua. Il giorno seguente, dopo aver filtrato la soluzione, si aggiugeva altra acqua salata. Il tutto andava ripetuto per 40 giorni, alla fine dei quali si otteneva una polvere bianca: la laurionite. Per la fosfogenite, invece, la ricetta prevedeva l'uso di natron.

Cosmesi e medicina

Le ragioni di questa complicata operazione non erano puramente estetiche. «Sembra che gli Egizi aggiungessero queste sostanze ai loro cosmetici per curare alcune malattie oculari» afferma Walter. Nei papiri sono state ritrovate liste di centinaia di ricette per il trattamento di problemi della cornea, dell'iride e delle palpebre, così come per la congiuntivite o il tracoma. Nel Papiro Ebers, che risale al 1500 a.C, si legge: «Per togliere secrezioni dagli occhi, applicare sulle palpebre galena, malachite, ocra rossa, resina e miele».

Non solo: alcuni preparati proteggevano dall'intensa luce del sole assorbendo le radiazioni ultraviolette. «La loro efficacia può essere spiegata dalla presenza di ossidi di metallo - osserva Jean-Luc Léveque, direttore di ricerca di L'Oréal - che agivano analogamente al biossido di titanio contenuto negli attuali prodotti antisolari.» Walter, in collaborazione con la Facoltà di farmacia di Chatenay-Malabry, sta approfondendo le proprietà terapeutiche (prevalentemente battericide e antinfiammatorie) di questi composti. Un primo risultato è destinato a far discutere: valutando le capacità di penetrazione dei composti a base di piombo, notoriamente tossici, sembra che queste sostanze non venissero assorbite dall'organismo.

Antiche alchimie, moderne indagini

L'analisi di oli e unguenti ritrovati non lascia dunque spazio a dubbi: gli antichi Egizi avevano conoscenze approfondite, in termini di sintesi e di proprietà degli ingredienti. Parallelamente alle indagini sui minerali, sono state studiate le materie organiche contenute in alcuni vasetti. Per non deteriorare i campioni

Museo del Cairo

Christian Décamps/Museo del Cairo (2)

AMPOLLA IN VETRO DECORATO A FESTONI con una tecnica tipica del Nuovo Regno (circa 1350 a.C.). Ancora sigillata, conteneva probabilmente un olio profumato. Qui sotto, un vasetto con una stretta apertura, adatto per contenere unguenti o stibio. Esso reca incisi i nomi di Amenofi III e della regina Tiy, segno che fu prodotto da un atelier reale.

L'Oréal

MICROFOTOGRAFIA di un frammento del minerale con cui venivano prodotte le polveri che, impastate con il grasso, si usavano per truccare gli occhi.

L'AUTRICE

DANIELA CONDORELLI, giornalista *free-lance*, si occupa prevalentemente di divulgazione medico-scientifica.

sono state utilizzate tecniche non distruttive: la spettrometria a infrarosso ha permesso di determinare i singoli componenti, evidenziando la presenza di materie grasse sotto forma di saponi in proporzioni variabili in rapporto alle sostanze minerali. Le molecole dei campioni sono state poi analizzate con la gas-cromatografia, dimostrando la presenza di catene grasse di origine animale. Infine, la fluorescenza a raggi X è giunta a concludere che i saponi «al piombo» erano stati ottenuti dalla sintesi di sali di piombo e acidi grassi. «In cinque flaconi contenenti unguenti, ritrovati nelle necropoli del villaggio degli artigiani Deir el Medineh - spiega René Brenieaux, ingegnere chimico di L'Oréal - abbiamo individuato acidi grassi saturi e glicerina.»

La presenza di materia grassa in proporzioni variabili è sorprendente: rivela infatti la capacità degli antichi Egizi di dosare questi composti in funzione dell'aderenza alla pelle. «Questo è possibile miscelando sali di piombo ad acidi grassi e riscaldandoli» spiega Brenieaux. Non solo: le polveri ritrovate nei vasetti, analizzate al microscopio ottico, hanno dimostrato che la galena era più o meno finemente macinata e associata a polveri bianche naturali (cerussite) o sintetiche (laurionite). Giocando sulla granulometria, gli Egizi mostravano di conoscere, almeno empiricamente, le leggi ottiche della riflessione della luce. I cristalli di galena, infatti, sono piccoli cubi le cui facce riflettono la luce dando loro un colore nero argentato. Frantumandoli molto finemente si ottiene una polvere nera opaca, mentre miscelandoli con polveri bianche si ottengono varie tonalità di grigio.

Conoscenze che si sono perpetuate per millenni e che ritroviamo nel gesto ancora quotidiano delle donne della campagna egiziana, che ogni mattina, appena alzate, si mettono il kohl.

La ricetta di un profumo millenario

Questa ricerca delle radici della cosmesi si è anche proposta di analizzare dal punto di vista chimico il *kyphi*, il profumo usato alla corte dei faraoni, nel culto dei templi e nella pratica medica oltre 4000 anni fa. Purtroppo, non se ne hanno tracce originali da studiare, ma qualcosa è rimasto: le iscrizioni che ne descrivono la preparazione nei templi di Edfu e Philae e una ricetta nell'opera *Iside e Osiride* di Plutarco. «Il kyphi - riferiva lo scrittore greco nel I secolo - è un profumo composto da sedici sostanze: miele, vino, uva passa, cipero, resina e mirra, legno di rosa; si aggiunge lentischio, bitume, giunco odoroso, pazienza, ginepro, cardammomo e calamo aromatico... Ma non a caso, bensì secondo le formule indicate nei libri sacri.» Ed è a partire dall'attenta interpretazione di queste formule che archeobotanici, egittologi, chimici e l'esperta di profumi Sandrine Videault hanno dato vita a questo profumo dolce e speziato che era preparato allo stato solido e fumigato nei riti religiosi e in terapia per le sue proprietà rilassanti e ipnotiche.

Dopo un paziente lavoro di indagine, alla ricerca della giusta parte di pianta da usare, del tipo di essenza (esistono 15 specie di mirra e 10 di incenso) e delle proporzioni corrette, è emerso che già nell'antico Egitto i profumi erano creati seguendo le leggi di quella che oggi si chiama «piramide olfattiva» e che prevede tre tipi di note: di testa, di cuore e di fondo, che permangono sulla pelle con tempi diversi. Il kyphi ha note di testa costituite da menta e citronella, un cuore speziato conferito da bacche di ginepro e cannella e un fondo balsamico per l'incenso e la mirra. «È stata un'esperienza singolare» racconta la Videault. «Perché, per esempio, alla terza delle cinque fasi, ossia quella che prevede l'aggiunta di vino di palma, i vapori hanno cominciato a farmi bruciare gli occhi e a darmi sonnolenza?» Era l'effetto del giunco odoroso, notoriamente tossico, liberatosi solo a questo stadio. E perché il composto si è consolidato solo quando a Parigi, dove la Videault lavorava, è uscito il sole?

Come si vede le ricerche sono ancora ben lontane dal concludersi, anche perché l'interesse si sta spostando su altri periodi storici. Si tratterà, per esempio, di scoprire come si sono evolute le conoscenze in epoca greco-romana. Ci sono ancora innumerevoli piccoli vasi da aprire...

PER SAPERNE DI PIÙ

Si può visitare la mostra «Profumi e cosmetici nell'antico Egitto» al Museo del Cairo, nella sala delle esposizioni temporanee dal 6 aprile al 6 luglio 2002.
Ulteriori informazioni sono disponibili in rete sul sito del Centro nazionale della ricerca scientifica francese, che ha patrocinato l'iniziativa: www.cnrs.fr/parfums-egypte/
In contemporanea, sul sito del Louvre (www.louvre.fr) è possibile effettuare una visita virtuale dell'esposizione, mentre a Marsiglia, presso il Museo della Vieille Charité, è allestita una esposizione gemellata con quella del Cairo.

I mammiferi che conquistarono i mari

di Kate Wong

«Dicono che il mare è freddo,
ma contiene
il sangue più caldo di tutti,
il più selvaggio, il più pulsante.»

D. H. Lawrence,
«Whales Weep Not!»

Nuovi fossili e analisi del DNA fanno luce sulla straordinaria storia evolutiva dei cetacei

Un *Eotitanops*, simile all'attuale tapiro, girovaga pericolosamente vicino all'acqua, ignorando le grida di allarme della madre. Per quel predatore immobile, appostato tra le mangrovie, l'opportunità è troppo favorevole per ignorarla. Grazie ai possenti arti posteriori, spicca un balzo verso la terraferma e affonda i suoi formidabili denti nel corpo del cucciolo, trascinandolo in mare. La reazione convulsa della vittima si spegne mentre questa annega, intrappolata dalle mascelle del predatore, simili a una morsa. Vittorioso, l'animale esce dall'acqua per divorare la sua preda. Di primo acchito il terribile predatore sembra un coccodrillo: zampe tozze, coda robusta, muso allungato e occhi sul capo.

IN UNA SCENA DI 48 MILIONI DI ANNI FA, nell'attuale regione del Pakistan, l'antico cetaceo *Rodhocetus* (*in primo piano*) si nutre di pesci marini mentre un esemplare di *Ambulocetus* (*più dietro*) attacca un piccolo mammifero terrestre.

Karen Carr

A un'analisi più attenta, tuttavia, ci si accorge che è coperto da pelo anziché dalla corazza e ha zoccoli al posto di unghioni. Le cuspidi dei denti, poi, indicano che si tratta di un mammifero, non di un rettile. In effetti questo strano animale è un *Ambulocetus*, cetaceo primitivo appartenuto a un gruppo intermedio che congiunge gli antenati dei cetacei vissuti sulla terraferma alle circa 80 specie attuali di balene e delfini.

Fino a poco tempo fa, la comparsa dei cetacei era uno dei misteri più fitti della biologia evolutiva. Mancando di pelo e di arti posteriori ed essendo incapaci di sopravvivere sulla terraferma, i cetacei attuali rappresentano una forte anomalia rispetto al modello dei mammiferi. In realtà il loro aspetto ittiomorfo portò Herman Melville, nel 1851, a descrivere Moby Dick e i suoi simili come pesci. Ma già per i naturalisti del XIX secolo, tra cui Charles Darwin, questi animali a sangue caldo che respirano aria e allattano i piccoli dovevano essere considerati mammiferi. E poiché i mammiferi ancestrali vivevano sulla terraferma, era evidente che anche i cetacei dovevano avere un antenato terrestre. Tuttavia agli studiosi sfuggiva in che modo un mammifero terrestre potesse aver originato animali marini. Dal canto suo Darwin nell'opera *L'origine delle specie* affermò come un orso che nuotasse a bocca aperta per catturare insetti potesse essere considerato un plausibile punto di partenza evolutivo per i cetacei. L'affermazione suscitò tanta ilarità che nelle edizioni successive lo scienziato tenne a precisare come tale orso fosse «molto simile a un cetaceo».

I fossili dei cetacei hanno dato solo scarsi contributi agli studi sull'origine di questi animali. Dei pochi resti rinvenuti nessuno era così completo o così antico da aprire qualche spiraglio nell'interpretazione della loro vicenda evolutiva; per di più le analisi condotte sulla bizzarra anatomia dei cetacei attuali non facevano che aggiungere motivi di perplessità. Perciò, ancora un secolo dopo Darwin, questi mammiferi acquatici rimanevano un enigma evolutivo. In effetti, nella sua classificazione dei mammiferi del 1945, il paleontologo George G. Simpson affermava che negli oceani i cetacei si sono evoluti in tempi così lunghi da non aver lasciato traccia delle loro origini. Definendoli «nel complesso, i più peculiari e aberranti fra i mammiferi», assegnava arbitrariamente i cetacei ai vari altri ordini. Da quale punto dell'albero genealogico dei mammiferi si fossero staccati e in che modo avessero conquistato i mari sembrava impossibile svelarlo.

Negli ultimi due decenni molti tasselli di questo rompicapo hanno trovato la loro collocazione. Sono stati scoperti parecchi fossili risalenti all'Eocene, periodo che va da 55 a 34 milioni di anni fa, quando i cetacei primitivi, o archeoceti, si spostarono dalla terra al mare. Sono state trovate anche testimonianze dell'Oligocene, periodo nel quale si differenziarono gli attuali sottordini dei cetacei con fanoni (misticeti) e con denti (odontoceti). Questo materiale fossile, assieme all'analisi del DNA di cetacei attuali, ha consentito di ottenere un quadro dettagliato di una delle più grandi modificazioni evolutive di cui si abbia testimonianza.

Idee in evoluzione

Nello stesso periodo in cui Simpson dichiarava indecifrabile la parentela dei cetacei con gli altri mammiferi, si mise a punto un nuovo metodo comparativo basato sull'analisi delle reazioni anticorpo-antigene nelle specie attuali. In risposta a Simpson, Alan Boyden della Rutgers University e collaboratori applicarono questa tecnica al problema dei cetacei. I risultati dimostrarono che, tra gli animali attuali, gli artiodattili - che comprendono il cammello, l'ippopotamo, il maiale e i ruminanti - sono i più affini ai cetacei. Tuttavia l'esatta natura della parentela rimaneva oscura. I cetacei stessi erano artiodattili, oppure cetacei e artiodattili avevano un antenato in comune?

Una conferma di quest'ultima ipotesi si ebbe negli anni sessanta, grazie a studi sui mammiferi primitivi provvisti di zoccoli, i condilarti, che non avevano ancora evoluto i caratteri specializzati degli artiodattili o di altri ordini di mammiferi. Leigh Van Valen, allora all'American Museum of Natural History di New York, scoprì straordinarie somiglianze tra i denti tricuspidati dei pochi resti fossili di cetacei noti e quelli di un gruppo di carnivori condilarti, i mesonichidi. Inoltre trovò caratteri simili nei denti degli artiodattili e di un altro gruppo di condilarti, gli arctocionidi, affini ai mesonichidi. Van Valen concluse che i cetacei discendevano dai mesonichidi carnivori, simili a lupi, e che perciò si ricollegavano agli artiodattili attraverso i condilarti.

Cetacei che camminano

Ci volle una decina di anni prima che i paleontologi riuscissero finalmente a trovare fossili abbastanza prossimi al punto di origine dei cetacei per poter valutare l'ipotesi di Van Valen sui mesonichidi; e passò ancora un po' di tempo prima che si comprendesse la reale importanza di questi reperti. Tutto iniziò nel 1977, quando il paleontologo Philip Gingerich dell'Università del Michigan si recò in Pakistan per esplorare un sito fossilifero che avrebbe dovuto contenere resti di mammiferi terrestri dell'Eocene. La spedizione si rivelò deludente perché furono trovati solo fossili marini. Simili ritrovamenti lontano dalle coste attuali del Pakistan non devono sorprendere: durante l'Eocene il vasto mare della Tetide ricopriva periodicamente ampie aree dell'attuale subcontinente indiano (*si veda la finestra nella pagina a fronte*). Tuttavia, tra i resti di antichi pesci e molluschi, si scoprirono due frammenti di cinto pelvico che sembravano essere appartenuti a un animale deambulante relativamente grande. «Scherzavamo sulle balene che camminano - ricorda Gingerich - perché era un fatto impensabile.» Per quanto le ossa del cinto pelvico fossero strane, l'unico fossile raccolto in quella spedizione ad apparire importante in quel momento fu la mandibola di un artiodattilo primitivo, rinvenuta in un'altra zona del paese.

Due anni dopo, alle pendici himalayane del Pakistan settentrionale, Gingerich e i suoi si imbatterono casualmente in un altro indizio sul misterioso antenato dei cetacei: una scatola cranica incompleta appartenuta a un animale delle dimensioni di un lupo – trovata tra i resti di mammiferi terrestri di 50 milioni di anni fa - che presentava alcuni caratteri propri dei cetacei. Tutti i cetacei attuali hanno peculiarità strutturali dell'orecchio, assenti in qualsiasi altro vertebrato. Tuttavia, sebbene il fossile rinvenuto mancasse degli elementi anatomici necessari alla percezione acustica direzionale sott'acqua (che è fondamentale per i cetacei attuali), i tratti tipici dell'orecchio dei cetacei erano presenti. Gingerich aveva scoperto il cetaceo più vecchio e più primitivo, un animale che aveva certamente abitudini sia terrestri sia marine. Esso fu battezzato *Pakicetus*, dal luogo del ritrovamento; e da quel momento Gingerich si dedicò organicamente a una campagna di ricerca sugli antichi cetacei.

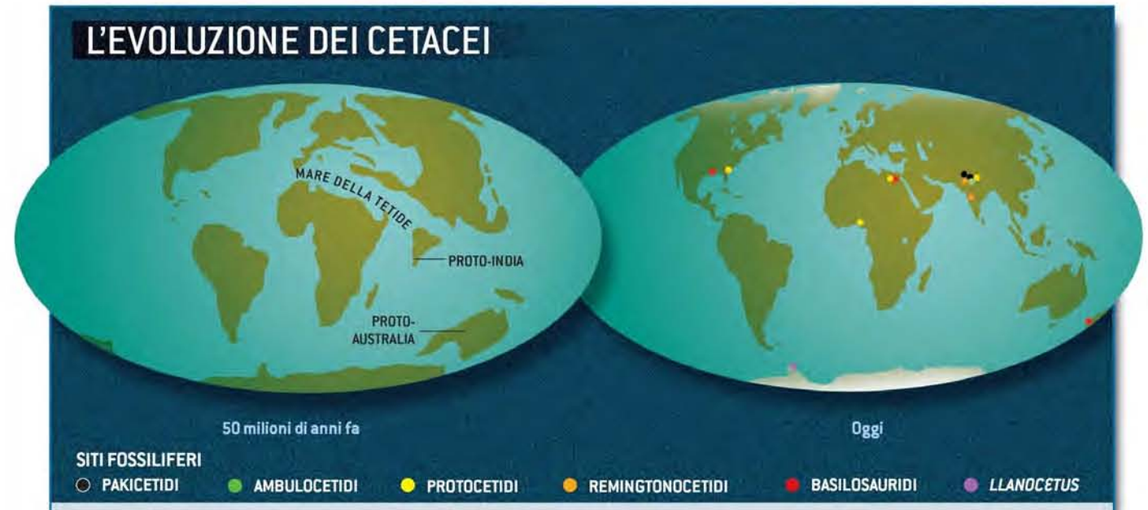
Negli stessi anni, un altro gruppo recuperò ulteriori resti di *Pakicetus* – un frammento di mandibola e alcuni denti isolati - che rafforzarono l'ipotesi del legame con i mesonichidi grazie alle forti somiglianze dentarie. Dato che *Pakicetus* risaliva a circa 50 milioni di anni fa e i mesonichidi erano vissuti nello stesso periodo e nella stessa area geografica, sembrava sempre più probabile che i cetacei fossero discesi dai mesonichidi o da una forma strettamente affine a essi. Rimaneva comunque irrisolta la questione della morfologia dei primi cetacei dal collo in giù.

Il lavoro di ricerca in Pakistan doveva però aspettare tempi

IN SINTESI

- I cetacei, con la loro specializzazione per l'ambiente marino, rappresentano un'anomalia fra i mammiferi, e la loro evoluzione è sempre stata un problema di difficile soluzione, sul quale solo gli studi più recenti cominciano a far luce.
- Un'ipotesi a lungo generalmente accettata fa discendere i cetacei dai mesonichidi, un gruppo di mammiferi primitivi provvisti di zoccolo e della taglia di un lupo; più di recente, studi di biologia molecolare hanno rintracciato strette analogie con gli artiodattili, e in particolare con l'ippopotamo.
- Benché i rapporti di parentela dei cetacei siano ancora oggetto di dibattito, le nuove testimonianze fossili permettono di ricostruire molti degli adattamenti anatomici che hanno consentito a questi animali di conquistare i mari.
- Questa transizione avvenne nell'Eocene, periodo compreso tra 55 e 34 milioni di anni fa, allorché il caldo mare della Tetide forniva un ambiente favorevole e ricco di sostanze nutritive. Nell'Oligocene, tra 34 e 24 milioni di anni fa, si sono poi evoluti gli attuali misticeti e odontoceti dai loro antenati archeoceti.

L'EVOLUZIONE DEI CETACEI



Sara Chen ed Edward Bell

Potrebbe sembrare strano che, 300 milioni di anni dopo che i vertebrati avevano finalmente stabilito un punto d'appoggio sulla terraferma, alcuni siano ritornati al mare. Ma lo scenario nel quale si evolvettero i primi cetacei offre indizi per capire che cosa li attirò verso l'acqua. Per gran parte dell'Eocene (55-34 milioni di anni fa circa), il mare della Tetide si estendeva dalla Spagna all'Indonesia. Sebbene le zolle continentali e oceaniche che conosciamo oggi fossero già ben riconoscibili, l'India andava ancora alla deriva, l'Australia non era completamente separata dall'Antartide e vaste zone dell'Africa e dell'Eurasia erano sommerse. Queste acque calde e poco profonde erano ricche di sostanze nutritive e brulicavano di pesci. Inoltre plesiosauri, mosasauri e altri grossi rettili marini, scomparsi insieme con i dinosauri, avevano lasciato libera una nicchia ecologica, pronta per nuovi predatori primari (anche se squali e coccodrilli erano sempre forti competitori). È difficile immaginare un invito più allettante per un mammifero.

Durante l'Oligocene il livello del mare si abbassò e l'India migrò verso nord fino a scontrarsi con il resto dell'Asia, formando la catena montuosa dell'Himalaya. Cosa ancora più importante, come fa notare Philip Gingerich, paleontologo dell'Università del Michigan, l'Australia e l'Antartide si separarono, dando origine all'Oceano Meridionale e creando una corrente circumpolare australe che finì per trasformare la mite Terra dell'Eocene nel pianeta dotato di calotte glaciali che abitiamo oggi. Il clima e il sistema di correnti attuali hanno apportato cambiamenti radicali nella quantità e nella distribuzione delle sostanze nutritive nel mare, generando un nuovo insieme di opportunità ecologiche per i cetacei.

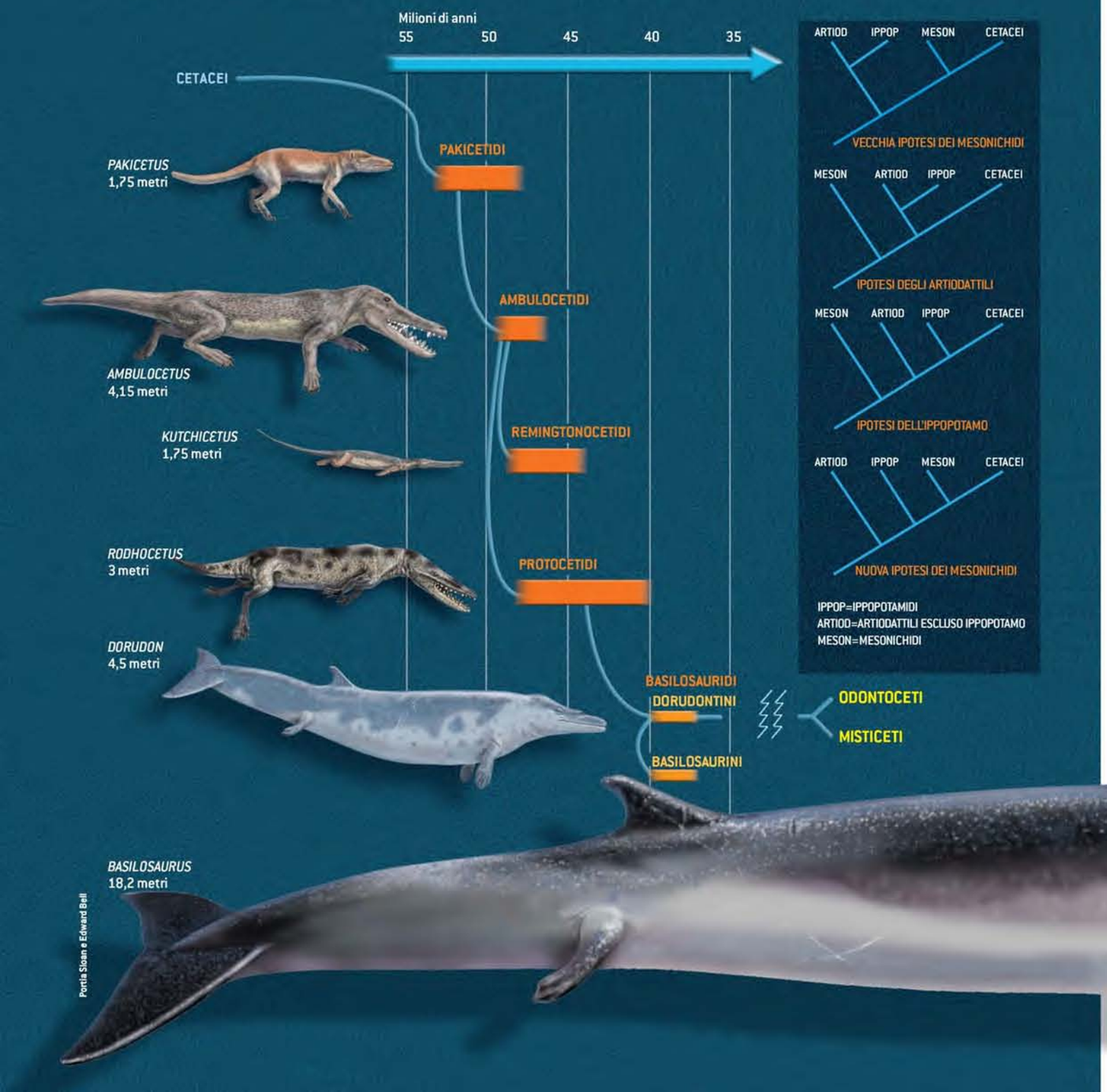
Come è stato ipotizzato dal paleontologo Ewan Fordyce dell'Università di Otago, in Nuova Zelanda, questo fatto creò le basi per la sostituzione degli archeoceti da parte degli odontoceti e dei misticeti. Secondo Fordyce, il primo legame noto fra archeoceti e l'attuale ordine dei cetacei è *Llanocetus*, un cetaceo misticeto vissuto 34 milioni di anni fa in Antartide, che probabilmente filtrava le gelide acque australi alla ricerca del krill, proprio come fanno oggi i misticeti viventi. Gli odontoceti comparvero più o meno nello stesso periodo e si specializzarono nella ecolocalizzazione per cacciare in profondità.

Purtroppo le testimonianze fossili delle origini di odontoceti e misticeti sono piuttosto rare. L'abbassamento del livello del mare nell'Oligocene medio ha esposto i sedimenti potenzialmente ricchi di fossili di cetacei all'erosione da parte del vento e della pioggia, facendo di questo periodo «una landa desolata per quanto riguarda i fossili», come afferma il paleontologo Mark Uhen del Cranbrook Institute of Science di Bloomfield Hills nel Michigan. Le testimonianze fossili posteriori mostrano chiaramente che intorno a 30 milioni di anni fa i misticeti e gli odontoceti si erano diversificati nelle numerose famiglie di cetacei che oggi vivono negli oceani.

RAPPORTI DI PARENTELA TRA I CETACEI

La filogenesi dei cetacei mostra la discendenza dei due sottordini attuali, gli odontoceti e i misticeti, dagli estinti archeoceti. Membri rappresentativi di ogni famiglia o sottofamiglia di archeoceti sono raffigurati a sinistra. I diagrammi filogenetici illustrano le diverse ipotesi sui rapporti di parentela dei cetacei con gli altri mammiferi (*a destra*). La vecchia ipotesi dei mesonichidi, secondo la quale quegli animali estinti simili a lupi sarebbero i parenti più stretti dei cetacei, sembra oggi superata dalle nuove scoperte di fossili. L'astragalo degli antichi cetacei ha i caratteri peculiari del tarso degli artiodattili; ciò fa pensare che i cetacei siano essi stessi artiodattili.

Anche se studi molecolari indicano che i cetacei sono più affini agli ippopotami che a qualsiasi altro artiodattilo, resta ancora da vedere se le testimonianze fossili saranno in grado di sostenere questa ipotesi. Un quarto scenario, indicato qui come nuova ipotesi dei mesonichidi, sostiene che questi mammiferi primitivi potrebbero ancora essere considerati i parenti più stretti dei cetacei se venissero inclusi nell'ordine degli artiodattili anziché nell'estinto ordine dei condilartri, dove di solito vengono collocati. In questo caso si deve supporre che abbiano perso i caratteri dell'astragalo che sono peculiari degli artiodattili attuali.



più propizi. Dal 1983 Gingerich non poté più lavorare in questo paese a causa dell'invasione russa dell'Afghanistan e decise allora di trasferirsi in un sito nel Deserto libico dell'Egitto, a sud-ovest del Cairo: la Valle Zeuglodon, così denominata da resti fossili relativi ad antichi cetacei qui rinvenuti all'inizio del XX secolo e inizialmente chiamati zeuglodoni. Come il Pakistan, in passato anche gran parte dell'Egitto era sommersa dal mare della Tetide, sicché gli scheletri di animali che nuotavano in quell'antico mare giacciono oggi sepolti nell'arenaria. Dopo varie spedizioni, Gingerich e collaboratori si imbatterono in un ritrovamento interessante: piccoli arti posteriori appartenenti al corpo serpentiforme, lungo 18 metri, del cetaceo marino *Basilosaurus:* era la prima testimonianza delle estremità posteriori di un cetaceo.

Le precedenti scoperte relative a *Basilosaurus*, mostro esclusivamente acquatico vissuto tra 40 e 37 milioni di anni fa, avevano riservato solo un femore incompleto, che gli scopritori interpretarono come vestigiale. Ma le ossa ben conservate riportate alla luce da Gingerich, facevano pensare ad arti posteriori funzionali. Anche se, con la loro lunghezza inferiore a mezzo metro, i minuscoli arti probabilmente non aiutavano *Basilosaurus* nel nuoto né gli consentivano di deambulare sulla terraferma, potevano manovrare il corpo serpentiforme dell'animale durante il difficile accoppiamento subacqueo. Qualunque fosse la loro funzione, queste piccole zampe avevano importanti implicazioni: all'improvviso, i cetacei deambulanti sembravano plausibili.

Infatti un animale straordinario con queste caratteristiche venne alla luce nel 1992. Il gruppo guidato da J.G.M. (Hans) Thewissen del Northeastern Ohio Universities College of Medicine recuperò nel Pakistan settentrionale, da rocce marine di 48 milioni di anni fa, uno scheletro quasi completo di una forma a metà strada tra i cetacei attuali e i loro antenati terrestri. Le grandi zampe posteriori e la coda possente rivelavano destrezza nel nuoto, mentre le robuste ossa dell'arto, oltre alle articolazioni carpali e metacarpali, facevano pensare alla capacità di movimento sulla terraferma. L'animale fu chiamato *Ambulocetus natans*: il cetaceo che cammina e nuota.

Trasformisti

Da allora, Thewissen, Gingerich e altri hanno dissotterrato una miriade di fossili testimoni di stadi successivi dell'evoluzione dei cetacei dalla terra al mare. Lo scenario che emerge da questo materiale mostra *Ambulocetus* e il suo ceppo, discendenti dai più terrestri pakicetidi, dare origine ad animali dal muso aguzzo, i remingtonocetidi e gli intrepidi protocetidi, i primi cetacei che furono capaci di dare il via alla conquista degli oceani partendo dalle coste indo-pakistane. Dai protocetidi si originarono i dorudontini, simili a delfini e probabili progenitori sia dei basilosaurini dal corpo serpentiforme sia dei cetacei attuali (*si veda la finestra nella pagina a fronte*).

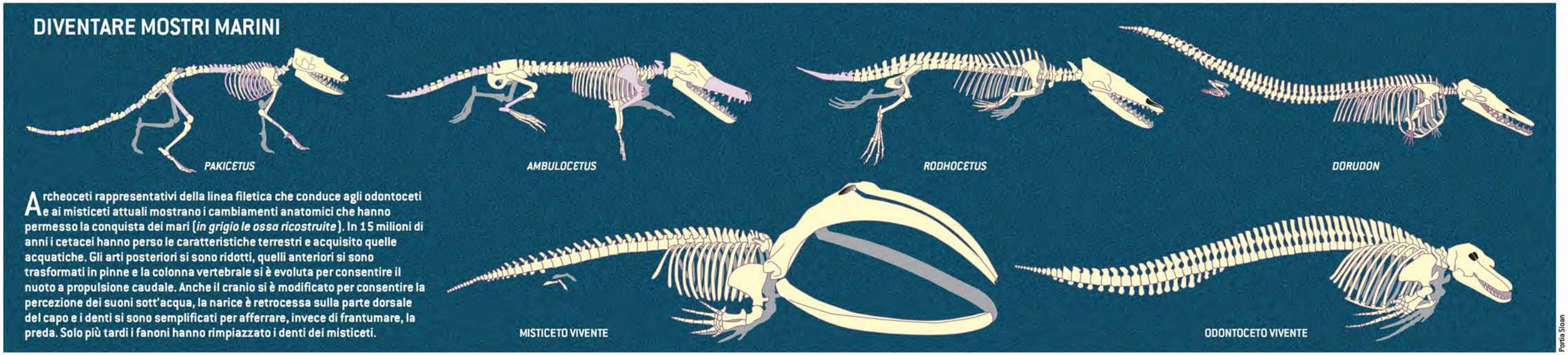
Oltre a confermare la filogenesi dei cetacei, queste scoperte hanno permesso ai ricercatori di ricostruire molti degli straordinari cambiamenti anatomici e fisiologici che hanno consentito ai cetacei di prendere dimora permanente negli oceani. Tra i primi adattamenti di rilievo, come mostra *Pakicetus*, vi sono quelli relativi all'udito. Il suono si propaga in modo differente nell'acqua e nell'aria. Mentre gli orecchi dell'uomo e degli altri animali terrestri hanno membrane timpaniche delicate, adatte a ricevere il suono attraverso il mezzo aereo, i cetacei attuali presentano legamenti timpanici spessi e allungati che non possono captare suoni. La percezione sonora è garantita da un osso, la bulla timpanica, che nei cetacei è molto denso e perciò in grado di trasmettere i suoni alle parti più interne dell'orecchio attraverso un mezzo come l'acqua. In *Pakicetus* la bulla mostra alcune modificazioni in questa direzione, ma conserva una membrana timpanica da mammifero terrestre, che in acqua non potrebbe funzionare.

Allora, a che cosa servivano le bulle in *Pakicetus*? Thewissen ritiene che, come le tartarughe sentono captando le vibrazioni del terreno attraverso lo scudo, *Pakicetus* possa avere usato le bulle per captare suoni dal terreno. Considerando i nuovi reperti dello scheletro postcranico, unitamente alla morfologia dell'orecchio, si può immaginare che *Pakicetus* fosse un predatore abituato a tendere agguati lungo fiumi poco profondi, con la testa tenuta vicina a terra, in attesa di animali che andavano ad abbeverarsi. Thewissen ritiene ancor più probabile che *Ambulocetus* abbia utilizzato questo tipo di udito, dato che possedeva i primi abbozzi del condotto che congiunge la mandibola all'orecchio. Poggiando la mandibola a terra, *Ambulocetus* poteva percepire, come i coccodrilli attuali, l'avvicinarsi della preda. Gli stessi caratteri che hanno consentito ai primi cetacei di captare i suoni dal terreno li preadattavano alla percezione subacquea.

Zhe-Xi Luo del Carnegie Museum of Natural History di Pittsburgh ha dimostrato, che all'epoca dei basilosaurini e dei dorudontini, i primi cetacei esclusivamente acquatici, il legamento timpanico simile a una corda si era probabilmente già evoluto. Inoltre, intorno all'orecchio medio si erano formati i seni aeriferi, probabilmente riempiti di tessuto spugnoso, capaci di offrire una migliore risoluzione del suono e dei segnali direzionali nella percezione subacquea. Nel frattempo, con il condotto dell'orecchio esterno chiuso (prerequisito per l'immersione in profondità), la mandibola assumeva un ruolo uditivo sempre maggiore, sviluppando un condotto riempito di grasso capace di ricondurre indietro le onde sonore verso l'orecchio medio.

Nella successiva evoluzione dell'udito, gli odontoceti e i misticeti hanno preso strade diverse. Mentre i primi hanno sviluppato i caratteri adatti alla produzione e alla ricezione dei suoni ad alta frequenza, indispensabili per l'ecolocalizzazione della preda, i misticeti hanno acquisito la capacità di produrre e ricevere suoni a frequenza molto bassa, in modo da comunicare tra loro a grande distanza. Luo afferma che le ossa dell'orecchio dei cetacei fossili dimostrano come circa 28 milioni di anni fa gli odontoceti primitivi possedessero già una parte delle strutture ossee necessarie alla percezione di suoni ad alta intensità e fossero perciò capaci di una modesta ecolocalizzazione. L'origine della percezione a bassa frequenza nei misticeti è assai più oscura, anche se le testimonianze fossili di questo gruppo risalgono a ben 34 milioni di anni fa.

Altri cambiamenti del cranio includono lo spostamento delle cavità oculari dalla posizione anteriore, come nel coccodrillo, alla sommità del capo in *Pakicetus* e *Ambulocetus*, e alla posizione laterale prima nei più acquatici protocetidi, e poi nei cetacei. La narice, invece, è migrata dall'estremità del muso in *Pakicetus* alla faccia dorsale della testa nei cetacei attuali, dando origine allo sfiatatoio. Anche la dentizione è cambiata, passando dai molari trituranti a cuspide dei mam-



Archeoceti rappresentativi della linea filetica che conduce agli odontoceti e ai misticeti attuali mostrano i cambiamenti anatomici che hanno permesso la conquista dei mari (*in grigio le ossa ricostruite*). In 15 milioni di anni i cetacei hanno perso le caratteristiche terrestri e acquisito quelle acquatiche. Gli arti posteriori si sono ridotti, quelli anteriori si sono trasformati in pinne e la colonna vertebrale si è evoluta per consentire il nuoto a propulsione caudale. Anche il cranio si è modificato per consentire la percezione dei suoni sott'acqua, la narice è retrocessa sulla parte dorsale del capo e i denti si sono semplificati per afferrare, invece di frantumare, la preda. Solo più tardi i fanoni hanno rimpiazzato i denti dei misticeti.

Portia Sloan

miferi primitivi ai denti a punta degli odontoceti attuali, che afferrano e inghiottono il cibo senza masticarlo. I misticeti perdono completamente i denti e sviluppano lamine cornee (fanoni) che pendono dalla mascella e filtrano il plancton.

Gli adattamenti che hanno comportato le più profonde trasformazioni anatomiche nei cetacei sono quelli relativi alla loro forma aerodinamica e alle loro capacità natatorie, insuperate nel regno animale. Non sorprende che lungo la strada evolutiva siano comparse alcune bizzarre forme anfibie, come *Ambulocetus*, che ha conservato le articolazioni dell'arto anteriore degli antenati terrestri e presenta un cinto pelvico capace di sostenere il peso corporeo sulla terraferma. Ma gli arti posteriori di questo animale, sproporzionatamente grandi, e le zampe simili a pagaie lo avrebbero fatto camminare un po' goffamente. Tuttavia questi caratteri erano perfetti per gli spostamenti nelle acque basse della Tetide, ricchissime di pesci.

Allontanarsi verso il mare aperto richiedeva ulteriori modificazioni, molte delle quali comparvero nei protocetidi. Il paleontologo William J. Sanders dell'Università del Michigan sottolinea come diversi studi su un membro di questo gruppo, *Rodhocetus*, indichino che le ossa dei suoi arti posteriori erano appiattite e sulla strada di diventare idrodinamicamente efficienti e che le dita lunghe e delicate erano probabilmente unite da una membrana, come pinne. *Rodhocetus* mostra anche adattamenti acquatici nel cinto pelvico, dove la fusione delle vertebre che formano il sacro è ridotta, e lascia libera la parte terminale della colonna vertebrale per potenziare i movimenti della coda. Questi caratteri inducono a pensare che *Rodhocetus* potesse effettuare un tranquillo nuoto a bassa velocità in superficie, e una combinazione di rapidi movimenti degli arti posteriori, simili a quella della lontra, e di propulsione della coda sott'acqua. Quando si spostava sulla terraferma per riprodursi o per crogiolarsi al sole, probabilmente *Rodhocetus* si muoveva ondeggiando come un leone marino o un'otaria.

All'epoca dei basilosaurini e dei dorudontini i cetacei diventano esclusivamente acquatici. Come nei cetacei attuali l'articolazione della spalla rimase funzionale, mentre quelle carpale e metacarpale divennero rigide, dando origine alle pinne, che avevano una funzione di direzione e di equilibrio. Nella regione posteriore dello scheletro rimasero solo piccoli arti, e di conseguenza il cinto pelvico si ridusse. Analisi sulle vertebre di *Dorudon*, condotte da Mark D. Uhen del Cranbrook Institute of Science di Bloomfield Hills, nel Michigan, hanno messo in luce una vertebra della coda caratterizzata da profilo arrotondato. Nei cetacei attuali le vertebre terminali, alla base dei due lobi caudali, sono molto piccole e tondeggianti. Si ritiene che i basilosaurini e i dorudontini possedessero una coda e nuotassero come i cetacei attuali, mediante la cosiddetta oscillazione caudale. In questo tipo di locomozione energeticamente efficiente, la propulsione è data dal movimento verso l'alto e verso il basso dei lobi caudali, il cui sollevamento si origina lungo la colonna vertebrale.

Rimane ignoto il momento in cui i cetacei persero gli arti. In effetti una recente scoperta di Lawrence G. Barnes del Natural History Museum of Los Angeles County ha rivelato arti posteriori sorprendentemente ben sviluppati in un misticeto di 27 milioni di anni fa rinvenuto nello Stato di Washington, facendo pensare che gli arti si siano conservati più a lungo di quanto si ritenesse. Oggi tuttavia, a circa 50 milioni di anni dalla conquista delle calde acque della Tetide, effettuata dai loro lontani antenati quadrupedi, i cetacei appaiono tipicamente privi di appendici. I loro arti posteriori si sono ridotti a vestigia non visibili esternamente, come pure il cinto pelvico, divenuto semplice punto d'attacco per piccoli muscoli estranei alla locomozione.

Sollevare onde

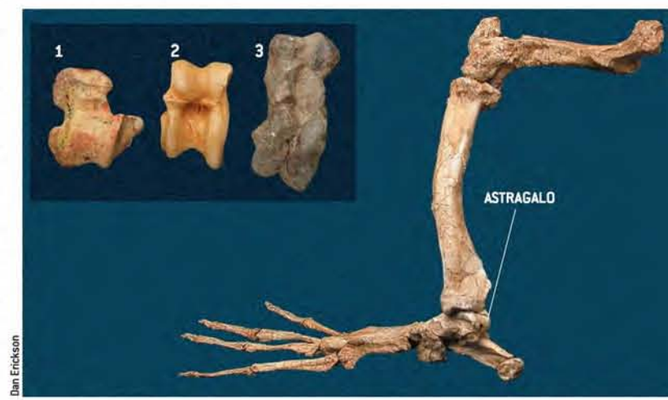
I fossili scoperti negli anni ottanta e novanta hanno reso possibili notevoli progressi nella conoscenza dell'evoluzione dei cetacei, e tutti i riscontri morfologici indicavano un'origine mesonichide. Tuttavia in laboratori di genetica degli Stati Uniti, del Belgio e del Giappone stava nascendo un'altra teoria sull'origine dei cetacei. I biologi molecolari, grazie a tecniche sofisticate per l'analisi del DNA dei viventi, hanno fatto un passo avanti rispetto alle ricerche immunologiche di Boyden degli anni sessanta, scoprendo che i cetacei non solo risultavano più affini agli artiodattili di qualsiasi altro mammifero vivente, ma erano artiodattili essi stessi: uno dei numerosi rami evolutivi di questo gruppo di mammiferi. Inoltre diversi studi hanno indicato notevole affinità tra cetacei e ippopotami. Una prova molto significativa è scaturita nel 1999 dall'analisi di frammenti di DNA non codificante, i SINES (Short INterspersed Elements), condotta da Norihiro Okada e colleghi del Tokyo Institute of Technology.

La relazione cetacei-ippopotamo non ha avuto molta presa tra i paleontologi. «Ho pensato che fossero pazzi» ricorda Gingerich. «Tutti i nostri reperti erano coerenti con un'origine mesonichide. Ero soddisfatto di ciò e anche del legame con gli artiodattili attraverso i mesonichidi.» Mentre i mesonichidi sono comparsi al momento giusto, nel posto giusto e con le forme giuste per essere considerati progenitori dei cetacei, le testimonianze fossili non sembravano comprendere, per tempi, luoghi e morfologia, un artiodattilo quale plausibile antenato dei cetacei, per non parlare di uno specifico legame fra cetacei e ippopotami. Anche Thewissen aveva rifiutato i dati del DNA. «Ma smisi di ignorarli quando vide la luce il lavoro di Okada sui SINES» continua.

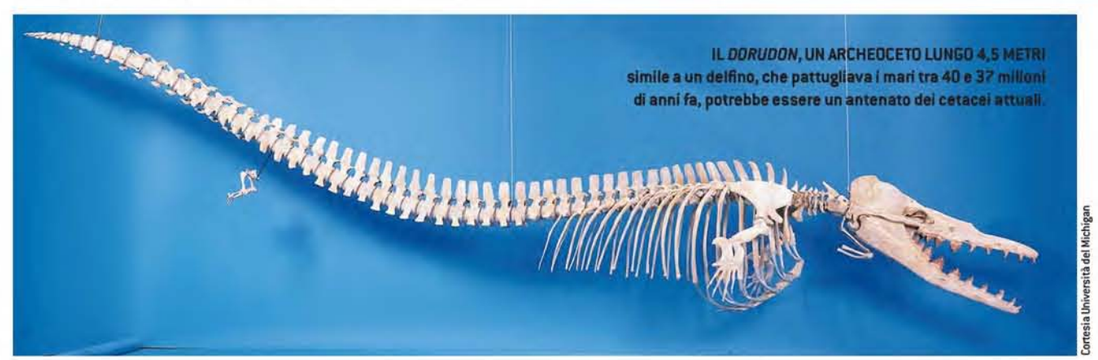
Sembrava che la controversia potesse essere risolta solo dal ritrovamento di un antico tarso di cetaceo. Tradizionalmente i morfologi definiscono gli artiodattili sulla base di certi caratteri di un osso del tarso, l'astragalo, che ne rende possibile il movimento. Nel caso specifico l'astragalo degli artiodattili ha due facce articolari scanalate (come una carrucola); l'una si connette alla tibia, e l'altra si articola in posizione distale con altre ossa. Si pensava che, se i cetacei fossero derivati dagli artiodattili, quelli non ancora completamente adattati alla vita marina avrebbero presentato questo astragalo a facce scanalate.

Questa tessera del *puzzle* trovò il suo posto lo scorso autunno, quando Thewissen e Gingerich annunciarono indipendentemente nuove scoperte di resti di cetacei primitivi. Nella regione orientale del Belucistan il gruppo di Gingerich aveva rinvenuto scheletri parzialmente articolati di *Rodhocetus balochistanensis* e

L'ARTO POSTERIORE DI UN ANTICO CETACEO, *Rodhocetus*, conserva fortunatamente un osso della zampa, l'astragalo (*a destra*). Nel riquadro, oltre all'astragalo di mesonichide (1), sono illustrati quello di un artiodattilo attuale (2) e quello di *Rodhocetus* (3) che mostra il solco a doppia carrucola tipico dell'astragalo di tutti gli artiodattili. Ciò fa pensare che i cetacei derivino non dai mesonichidi, come si era supposto in precedenza, ma da un antico artiodattilo.



Dan Erickson



IL *DORUDON*, UN ARCHEOCETO LUNGO 4,5 METRI simile a un delfino, che pattugliava i mari tra 40 e 37 milioni di anni fa, potrebbe essere un antenato dei cetacei attuali.

Cortesia Università del Michigan

Acqua, acqua ovunque

La maggior parte dei mammiferi, e in particolare i più grandi, non può vivere senza acqua dolce; ma, soprattutto per i mammiferi marini, essa è difficile da reperire. Le foche e i leoni marini estraggono la maggior parte dell'acqua dal cibo (alcuni ingeriscono perfino neve per ricavarne acqua) e i manati la bevono regolarmente dai fiumi. I cetacei, da parte loro, la ricavano sia dal cibo sia dal mare.

In quale momento i cetacei, che si sono evoluti da un mammifero terrestre abbastanza grande (e perciò dipendente dall'acqua dolce), hanno sviluppato un sistema capace di eliminare l'eccesso di sale associato all'ingestione di acqua marina? Alcuni indizi vengono forniti dall'analisi degli isotopi dell'ossigeno. In natura l'ossigeno si presenta principalmente in due forme: O-16O e O-18O. La percentuale di questi isotopi è diversa nell'acqua dolce e nell'acqua salata, e nel mare prevale l'isotopo più pesante. Poiché i mammiferi durante lo sviluppo individuale fissano nei denti e nelle ossa l'ossigeno dell'acqua, dai resti fossili si possono riconoscere gli animali che ingeriscono acqua marina da quelli che introducono acqua dolce.

J.G.M. (Hans) Thewissen del Northeastern Ohio Universities College of Medicine e collaboratori hanno analizzato la percentuale degli isotopi dell'ossigeno nei denti dei cetacei primitivi, per ricavare indizi sul momento in cui questi animali passarono dall'osmoregolazione d'acqua dolce a quella d'acqua salata. I valori isotopici dell'ossigeno per i pakicetidi - i cetacei più primitivi - indicano che essi introducevano acqua dolce perché trascorrevano la maggior parte del loro tempo sulla terraferma, come d'altra parte si ricava da altri indizi. Il valore isotopico di *Ambulocetus* è molto variabile, tanto che in alcuni campioni non si rilevano indizi di vita in acqua salata. Per spiegare questa stranezza i ricercatori fanno notare che, sebbene *Ambulocetus* passasse la maggior parte del suo tempo in mare (come si deduce dal fatto che i suoi resti sono stati rinvenuti in rocce marine), poteva spostarsi sulla terraferma alla ricerca dell'acqua, oppure trascorreva la prima parte della vita (quando i denti si mineralizzavano) in acque dolci, e successivamente si spostava in mare.

I protocetidi, che mostrano uno scheletro più adattato alla vita acquatica, presentano solo valori isotopici da acqua di mare, il che significa che introducevano solo acqua salata. Quindi, solo pochi milioni di anni dopo la comparsa dei primi cetacei, i loro discendenti avevano iniziato ad adattarsi a concentrazioni crescenti di sale. Senza dubbio questa innovazione fisiologica ebbe un ruolo importante nel facilitare i processi di diffusione dei protocetidi nel mondo.

di un nuovo genere di protocetidi, *Artiocetus*. Thewissen e colleghi avevano invece recuperato parte dello scheletro postcranico di *Pakicetus* da uno strato fossilifero nelle colline di Kala Chitta nel Panjab (Pakistan), oltre a quello di un membro più piccolo della famiglia dei pakicetidi, *Ichthyolestes*. Ciascuno presentava un astragalo con i caratteri tipici da artiodattilo.

Le ossa del tarso convinsero entrambi i sostenitori dell'ipotesi dei mesonichidi che i cetacei si fossero invece evoluti dagli artiodattili. Gingerich ha perfino preso in considerazione l'ipotesi dell'ippopotamo. Sebbene questi animali siano comparsi molto dopo i cetacei, i loro antenati – animali di dimensioni intermedie tra un cane e un cavallo che vivevano in zone umide (antracoteri) - risalgono almeno all'Eocene medio e possono perciò avere un antenato in comune con i cetacei. Di fatto, Gingerich sottolinea come *Rodhocetus* e gli antracoteri condividessero caratteri dell'arto anteriore mai rinvenuti in alcun artiodattilo successivo. Thewissen oggi conviene che l'ipotesi dell'ippopotamo appaia molto più plausibile di un tempo, ma ricorda che i dati morfologici non indicano ancora uno specifico artiodattilo, come l'ippopotamo, quale parente più prossimo dei cetacei.

E che dire allora delle prove che sembravano legare i primi cetacei ai mesonichidi? Alla luce dei nuovi dati sul tarso, la maggior parte dei ricercatori pensa che queste somiglianze riflettano una convergenza evolutiva piuttosto che la condivisione di un antenato e che i mesonichidi rappresentino una linea evolutiva a fondo cieco. Non tutti però ne sono convinti. Maureen O' Leary della State University of New York a Stony Brook sostiene che finché tutte le prove disponibili, morfologiche e molecolari, non si accorderanno in un'unica analisi filogenetica, rimane la probabilità che i mesonichidi siano all'origine della filogenesi dei cetacei. Si può supporre che i mesonichidi siano realmente antichi artiodattili, ma che in essi l'evoluzione del tarso sia regredita. Se è così, i mesonichidi sarebbero ancora il gruppo più prossimo ai cetacei e l'ippopotamo potrebbe rappresentare il parente vivente più vicino (*si veda la finestra a pagina 94*). I detrattori di questa teoria affermano che, sebbene porre i mesonichidi nell'ordine degli artiodattili offra una sorta di scappatoia ai sostenitori dell'ipotesi che li riguarda, ciò rivoluzionerebbe il tradizionale concetto secondo cui «il tarso fa l'artiodattilo».

I ricercatori ritengono che per comprendere l'esatta relazione tra artiodattili e cetacei sarà molto probabilmente necessario il ritrovamento di ulteriori fossili, che siano in grado di far luce sulla comparsa degli artiodattili in generale e degli ippopotami in particolare. D'altra parte, anche se questi dettagli sono ancora irrisolti, la storia dei cetacei dalla loro origine fino alla fine degli archeoceti sta cominciando a essere molto più chiara.

Il passo successivo sarà capire in che modo i misticeti e gli odontoceti si siano originati dagli archeoceti e quando siano comparse le caratteristiche attuali di questi animali. Se i progressi degli ultimi due decenni hanno valore di precedente, si può sperare che le risposte a molte annose domande stiano per affiorare dalle sabbie del tempo.

BIBLIOGRAFIA

THEWISSEN J. G. M. (a cura), *The Emergence of Whales: Evolutionary Patterns in the Origin of Cetacea*, Plenum Publishing, 1998.

THEWISSEN J. G. M., WILLIAMS E. M., ROE L. J. e HUSSAIN S. T., *Skeletons of Terrestrial Cetaceans and the Relationship of Whales to Artiodactyls*, in «Nature», 413, 20 settembre 2001.

GINGERICH PHILIP D., UL HAQ MUNIR, ZALMOUT IYAD S., *Origin of Whales from Early Artiodactyls: Hands and Feet of Eocene Protocetidae from Pakistan*, in «Science», 293, 21 settembre 2001.

PERRIN W. F., WÜRSIG BERND G. e THEWISSEN J. G. M. (a cura), *The Encyclopedia of Marine Mammals*, Academic Press, 2002.